

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 54

Travail du Service de Médecine Générale de M. le Docteur BOUCHUT
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté
(Professeur M. Favre)

La Myélose Ostéomalacique

Les Processus de Décalcification dans les Myéloses

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel DENOYEL

Né le 28 Décembre 1908, à TULLINS (Isère)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

LA MYÉLOSE OSTÉOMALACIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 54

Travail du Service de Médecine Générale de M. le Docteur BOUCHUT
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté
(Professeur M. Favre)

La Myélose Ostéomalacique

Les Processus de Décalkification dans les Myéloses

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel DENOYEL

Né le 28 Décembre 1908, à TULLINS (Isère)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
.....	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ
BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PAVIOT.
Cliniques chirurgicales.....	{ SAVY.
	{ TIXIER.
	{ BERARD.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des femmes.....	VILLARD.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GAYET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	NOVE-JOSSERAND
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	COURMONT.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	CLUZET.
Chimie biologique et médicale.....	FLORENCE
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART.
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	HERMANN.
Pathologie interne	FROMENT.
Pathologie générale et thérapeutique	CADE.
Anatomie pathologique	FAVRE.
Chirurgie opératoire	PATEL.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	ARLOING (F.).
Médecine légale	Etienne MARTIN.
Hygiène	ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon),
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale.....	MM. TAVERNIER.
Stomatologie	PONT

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSEL
DUFOURT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUULT
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOI.	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CHAMBON	ENSELME	MAZEL
	CIBERT	SEDALLIAN	MORIN, chargé de fonctions d'Agrégé.



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. FAVRE, président ; DUMAS, assesseur ;

J.-F. MARTIN et DECHAUME

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE
Professeur d'Anatomie pathologique
Médecin des Hôpitaux

Dont le nom fait autorité en matière d'hématologie et qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, œuvre de son laboratoire.

Nous le remercions profondément de l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver et le prions d'accepter l'hommage de notre reconnaissance.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS

Médecin des Hôpitaux

Sa présente dans notre Jury nous
nous est un grand honneur. Nous
lui exprimons notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. MARTIN

Dont nous nous rappelons en-
core les leçons pleines d'intérêt.

Nous espérons qu'il voudra bien
juger ce travail avec son habituelle
indulgence.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions vivement de
la bienveillance qu'il nous a tou-
jours témoignée et de l'honneur
qu'il nous fait en acceptant d'être
un de nos juges.

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX

AU DOCTEUR LEVRAT
Préparateur à la Faculté

Ses conseils et sa clarté de vues nous ont simplifié singulièrement notre tâche.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

AU DOCTEUR GUICHARD
Chef de Clinique médicale à la Faculté

Non content de nous avoir guidé depuis le début de nos études, il nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous en a fourni les matériaux et nous a initié aux problèmes qu'elle posait.

Sa compétence nous fut absolument indispensable.

Ce travail est le résultat de ses recherches antérieures.

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée. Qu'il veuille bien accepter tous nos remerciements.

LA MYÉLOSE OSTÉOMALACIQUE

INTRODUCTION

L'observation qui sert de point de départ à ce travail est celle d'un homme de 61 ans qui entra dans le service du Docteur Bouchut pour des douleurs généralisées existant depuis plusieurs mois et entraînant une impotence musculaire complète.

A l'examen on remarqua chez ce malade l'absence d'altérations organiques du système nerveux, une décalcification des os du tronc visible à la radiographie, l'existence de douleurs osseuses provoquées et d'une fracture par infraction d'un corps vertébral, ainsi que l'apparition, à une phase avancée de l'évolution, d'une fracture spontanée du sternum.

Bref tout conduisait au diagnostic de grande ostéomalacie classique.

Le malade resta trois semaines dans le service ; mais brusquement son état général, jusque-là bien conservé, se mit à décliner rapidement et la mort survint dans le coma en quatre jours.

Un examen du sang pratiqué la veille du décès montra l'existence d'une subleucémie à myéloblastes, sans anémie.

L'autopsie révéla une décalcification diffuse et totale du rachis et du sternum. D'autre part, à la section de ces os, s'écoulait une moelle osseuse fluide, anormale par son abondance et sa couleur rouge foncée.

L'examen histologique montra l'intégrité des glandes endocrines, une disparition totale de la substance osseuse des corps vertébraux et du sternum. Mais dans ceux-ci, le tissu osseux disparu était remplacé par une infiltration myéloïde diffuse et massive telle qu'il est exceptionnel d'en rencontrer à l'état normal, même dans les os courts d'un adulte jeune.

Très spéciale apparaît donc cette observation qui tire son intérêt de *l'association d'un processus ostéomalacique généralisé, anatomo-cliniquement bien défini, et d'une hyperplasie du tissu myéloïde également bien caractérisée au double point de vue anatomique et hématologique.*

Après avoir recherché s'il existait des cas semblables dans la littérature, MM. Bouchut, Levrat et Guichard ont pu se convaincre de la rareté de tels faits et ils n'ont pu réunir que trois observations analogues. Dans deux mémoires successifs ils les ont groupées avec leur cas personnel sous le nom de myélose ostéomalacique, destiné à individualiser cette nouvelle entité.

Sans vouloir anticiper sur l'étude qui sera faite plus tard de la signification générale de ces cas, disons dès maintenant que le processus d'hyperplasie myéloïde, par son intensité et sa diffusion, y reste le fait primordial, et que, si ces observations prennent

le masque de la maladie ostéomalacique, elles appartiennent nettement au groupe encore mal connu des affections primitives de la moelle osseuse et en particulier des myéloses aleucémiques.

— L'intérêt qui s'attache à l'étude de la myélose ostéomalacique est de divers ordres. Il s'agit en effet là de *faits exceptionnels* ainsi que le prouve la rareté de documents semblables dans la littérature médicale; il est toutefois possible que d'anciennes observations, publiées à une date reculée, où les connaissances de l'hématologie n'étaient pas arrivées au degré qu'elles ont atteint aujourd'hui et où les affections hématopoïétiques ne possédaient pas encore tous leurs cadres nosologiques nettement tracés, appartiennent en réalité à la myélose ostéomalacique dont elles viendraient augmenter le domaine encore aujourd'hui apparemment restreint.

— En second lieu les quatre observations que nous rapportons dans cette thèse ont été bien suivies au point de vue clinique et hématologique; elles possèdent d'autre part des autopsies complètes où le processus ostéomalacique permet une étude cytologique fine et minutieuse de la moelle osseuse en place sans décalcification préalable et dans les meilleures conditions de fixation et de coloration. Elles représentent donc *un intéressant document pour l'étude anatomo-clinique encore si mal connue des myéloses aleucémiques*.

Sous ce nom en effet Banti en 1903, puis Noegeli et surtout Hirschfeld en 1914 ont groupé un certain nombre d'observations dans lesquelles l'hyperplasie myé-

loïde de la moelle osseuse et des autres organes hématopoïétiques ne s'accompagnait, à la différence des leucémies, d'aucun retentissement notable sur la formule hématologique. La rareté des observations de myélose aleucémique, le fait qu'elles ont été publiées à une date déjà ancienne, l'absence d'autopsie complète, les difficultés auxquelles se heurté l'histologiste pour étudier l'état de la moelle osseuse, une observation clinique des malades échelonnée sur un temps toujours trop court, la présence dans quelques cas d'une légère réaction myéloïde du sang et d'un très léger degré d'anémie, d'ailleurs inconstante, et que les auteurs interprètent différemment: ce sont là autant de difficultés qui s'attachent à la connaissance des myéloses aleucémiques.

L'étude anatomique complète de celles-ci, la signification générale qui doit leur être attachée, ainsi que les différentes variétés qui en ont été décrites, restent encore bien imprécises et un essai de classification de ces états basé sur des caractères anatomiques certains serait désirable. M. le Professeur Favre a dans ce but individualisé une variété spéciale, dite mégacaryocytaire et nos observations de myélose ostéomalacique représentent une nouvelle contribution au classement et au démembrement des myéloses aleucémiques.

— En troisième lieu, la myélose ostéomalacique est un exemple d'une *maladie du squelette rarement observée où l'os et sa moelle sont atteints simultanément et de façon parallèle*. Il s'agit là d'une éventualité rare. Le plus souvent en effet les tissus osseux et hé-

matopoïétique, quoique normalement intriqués dans le squelette, conservent chacun leur individualité réactionnelle propre dans les différents processus pathologiques et il est exceptionnel de les voir réagir tous les deux de façon égale, à un même agent morbide.

Les affections locales il est vrai, de l'un de ces deux tissus, peuvent s'accompagner d'un retentissement secondaire sur l'autre: ainsi par exemple l'ostéosarcome, dans sa prolifération ostéogénique, détruit la moelle hématopoïétique qu'il rencontre devant lui ; et inversement les myélomes osseux multiples, véritables sarcomes hématopoïétiques, infiltrant, en la faisant disparaître, la cuirasse osseuse qui les entoure.

Un tel retentissement est par contre exceptionnel dans les maladies de système qui atteignent l'ensemble du squelette ou du tissu médullaire. C'est ainsi que dans la grande ostéomalacie classique il existe une affinité ostéolytique excessive, et que, malgré la destruction osseuse, le parenchyme hématopoïétique est respecté: il n'existe pour ainsi dire pas de réaction myéloïde secondaire. Inversement les leucémies, malgré l'exubérance et le caractère envahissant de leurs lésions, respectent les travées osseuses. Il en est d'ailleurs de même de la plupart des myélomes aleucémiques jusqu'ici décrites. Parmi cette dernière classe la myélome ostéomalacique représente seule une exception.

Dans nos cas en effet l'intensité du processus ostéomalacique et celle de l'hyperplasie myéloïde occupent

le même rang d'importance. Ces processus sont tous deux généralisés et diffus, atteignant la totalité de l'os. Marchant de pair, ils semblent évoluer de concert et se régler l'un sur l'autre.

Ce double processus jumelé témoigne donc d'une singulière affection de l'os, qui frappe celui-ci dans ses deux éléments constitutants. Il s'agirait donc en quelque sorte d'une *affection « combinée » du squelette, d'une « maladie de système » à double affinité*, et la pathologie nous offre peu d'exemples d'une telle réaction associée de deux tissus. Si, du fait de leur rareté, les cas qui nous occupent n'offrent au clinicien qu'un intérêt relativement restreint, leur importance est au contraire grande en pathologie générale.

L'article publié par MM. Bouchut, Levrat et Guichard dans la revue « Le Sang » nous a servi de plan pour élaborer cette thèse.

Dans une première partie nous relaterons l'observation personnelle de M. le Docteur Bouchut ainsi que les considérations qu'elle paraîtra mériter. Nous pourrons ainsi mieux la comparer aux trois autres observations que nous avons trouvées éparses dans la littérature et que nous croyons pouvoir rapporter au cadre de la myélose ostéomalacique.

Il nous sera alors possible, dans une seconde partie, de tracer une description anatomo-clinique d'ensemble de l'affection.

Dans une dernière partie enfin, nous pourrons envisager la signification nosologique de la myélose os-

téomalacique, comparer cette entité aux principales affections hématopoïétiques et aux syndromes de décalcification osseuse. Nous pourrons alors définir la place qui doit lui être réservée parmi les maladies primitives de la moelle osseuse.

PREMIÈRE PARTIE

LES OBSERVATIONS

La littérature française ou étrangère se montre remarquablement pauvre en faits analogues à celui que nous rapportons. Au cours de nos recherches bibliographiques nous n'avons pu trouver que trois cas qui puissent, à notre avis, rentrer dans le cadre de la myélose ostéomalacique.

L'un fut publié par Meek en 1908 sous le titre suivant: « Un cas d'ostéomalacie ». Quoique très semblable à notre observation, il s'en éloigne cependant par des points de détail.

Le deuxième cas, relaté par Dwijkoff, nous a paru devoir être rapproché de notre cas personnel.

L'analogie est enfin frappante et des plus complètes avec le cas récemment rapporté par Grulee, Apfelbach et Lemaster.

Dans ce chapitre ces trois observations seront rapportées in extenso. Nous pourrons ainsi comparer chacune d'elles à notre observation personnelle. Il nous sera alors possible, à la suite de cette étude, de

tracer, dans la deuxième partie de cette thèse, une description d'ensemble, anatomique, clinique et hématologique de la myélose ostéomalacique.

OBSERVATION I

(MM. BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD)

B... Jean-Marie, 62 ans, cultivateur.

Le malade entre dans le service du Docteur Bouchut le 3 mars 1933 pour des douleurs thoraciques et pour une gêne de la marche durant depuis plusieurs mois.

Ses *antécédents* ne présentent rien de bien spécial : le malade est marié, sa femme est bien portante, de même que ses deux enfants. En 1914, il fut réformé pour une *exostose* volumineuse qu'il présentait depuis longtemps au genou gauche et qui était apparue spontanément sans étiologie traumatique. En 1915, il fut reconnu apte au service armé et fit la guerre, de 1915 à 1918, en Alsace. Il n'a jamais présenté de maladie infectieuse, ni aucun épisode qui puisse être rapporté à la bacillose. Il nie les maladies vénériennes et l'éthylisme.

L'affection actuelle a débuté, il y a *trois mois*, par des douleurs thoraciques qui sont allées en augmentant progressivement d'intensité. Elles avaient déjà commencé, quand le malade fit une chute sur le dos, en tombant de sa hauteur. Il put se relever facilement, mais garda pendant une huitaine de jours de vives lombalgies.

Deux symptômes amènent le malade à l'hôpital.

Ce sont, d'une part, des *douleurs* lancinantes, profondes, siégeant à la partie antérieure de l'abdomen et du thorax, ainsi qu'aux membres inférieurs. Ces phénomènes, surtout intenses au thorax, n'ont pas de localisation nette et il ne s'agit pas de névralgie vraie, sciatique

ou intercostale. Ils ont au contraire une topographie diffuse. Calmés par le repos, ils sont provoqués par la station debout et la marche, mais c'est surtout la station assise qui les détermine.

En second lieu, le malade accuse une *gêne accentuée de la marche*, cette impotence n'est pas seulement le fait des douleurs, car le malade peut marcher avec deux cannes. Mais il se fatigue vite et doit rapidement s'arrêter. Depuis deux mois, il garde le lit de façon presque continue.

A l'entrée : il s'agit d'un malade apyrétique, d'apparence robuste.

A l'examen : on constate une amyotrophie diffuse et généralisée aux membres inférieurs et supérieurs, ainsi qu'aux ceintures pelvienne et scapulaire. Les muscles sont diminués de volume, non douloureux et hypotoniques à la pression. Les réflexes idio-musculaires sont normaux. Il n'y a pas de secousses fibrillaires.

Il n'y a aucun signe d'altération organique du système nerveux, aucune systématisation de l'atrophie musculaire : les réflexes rotuliens, achilléens, cutané plantaire et pupillaires sont normaux.

On ne trouve aucune altération de la sensibilité objective, ni au tact, ni à la piqure, ni à l'épreuve du chaud et du froid.

La coordination des mouvements est normale. La force musculaire des différents segments des membres est remarquablement conservée et contraste étrangement avec l'état d'amaigrissement et d'amyotrophie diffuse. Il n'y a aucun trouble de la préhension.

L'examen de la colonne vertébrale est entièrement négatif. On ne constate ni point douloureux osseux, ni saillie anormale, ni gibbosité angulaire. Le rachis est relativement souple et une pression énergique exercée de haut en bas sur la tête et les épaules ne produit aucune douleur. On constate seulement une légère scoliose, et

une cyphose arrondie, à grand rayon, de la colonne cervicale.

La face antérieure du plastron sterno-costal montre une sorte d'enfoncement en masse de sa partie supérieure et la main posée à plat est arrêtée au niveau de la cinquième côte par la surélévation de celle-ci et des cartilages sous-jacents. Cette dépression paraît être d'origine rachitique ; aucun traumatisme ne pouvant être retrouvé à l'origine.

Le malade, au repos, ne souffre pas. Mais le moindre mouvement qu'il fait pour s'asseoir, se retourner ou changer de position sur son lit détermine de fortes douleurs thoraciques en ceinture et sa figure exprime alors une violente sensation de souffrance. Par contre, il peut marcher seul, aidé de deux cannes : il avance alors, les genoux fléchis, sans que l'on puisse remarquer dans sa démarche une particularité quelconque. On a plutôt l'impression d'une certaine gêne qui proviendrait du rachis et de la ceinture pelvienne. Mais le sujet ne peut ramasser un objet à terre qu'en pliant les genoux et au prix de violentes souffrances dans la région antérieure de la poitrine.

L'examen général est entièrement négatif. Le malade a bon appétit et digère bien. On ne sent ni le foie, ni la rate. Le toucher rectal est négatif. L'examen des poumons et du cœur ne révèle rien d'anormal, la tension artérielle est de 12/8. Il n'y a pas de fièvre.

Il n'y a pas de troubles de la miction. Les urines contiennent un léger disque d'albumine, précipitable par l'acide azotique, mais sans sucre.

Il existe une certaine altération de l'état général : les traits sont tirés, le facies est pâle et amaigri.

La réaction de Wassermann est négative dans le sang.

Mais, à partir du 16 mars, l'allure clinique va se modifier. L'état général du malade qui s'était nettement amélioré recommence à décliner. La température, jus-

que-là normale, monte à 38°5 et l'on perçoit un foyer de râles crépitants secs avec un souffle léger à la base gauche. Le 18 mars, le thermomètre marque toujours 38°5, mais à la base gauche le souffle a disparu et l'on ne perçoit plus que de l'obscurité respiratoire et des râles qui tournent dans l'aisselle.

Le 19 mars, l'état général a profondément empiré ; le facies est pâle et plombé. Il existe un certain degré d'anémie ; la langue est rôtie, le pouls rapide, la dyspnée bruyante. Les mêmes signes persistent à la base gauche, mais en auscultant la région antérieure du thorax, on détermine soudain une brusque douleur et l'on perçoit le bruit d'une fracture osseuse. Devant cette fracture pathologique, on fait immédiatement une lame de sang, dont nous rapportons plus loin le résultat.

Le lendemain, 20 mars, le malade est comateux, la langue fuligineuse et noirâtre. Il n'y a rien au cœur. La palpation de l'abdomen ne révèle ni foie ni rate perceptibles. L'exploration de tous les carrefours ganglionnaires reste absolument négative. Il n'y a aucun signe de paralysie. On fait alors une numération globulaire et une nouvelle formule leucocytaire que nous relatons plus loin. Le malade meurt deux heures plus tard, le 20 mars 1933.

Nous n'avons pratiqué ni la ponction lombaire, ni l'examen du fond d'œil, ni la recherche de l'albumosurie de Bence-Jones, ni le dosage de la calcémie.

Plusieurs *radiographies* ont été faites : elles ont montré des poumons clairs, une ombre cardiaque et des côtes entièrement normales. Deux clichés de la colonne vertébrale ont été faits et nous remercions M. le Docteur Coste, Chef du Service de Radiologie de l'Hôpital de l'Antiquaille, d'avoir bien voulu nous en donner l'interprétation suivante :

Un cliché de la colonne cervico-dorsale pris de profil nous montre une cyphose arrondie à convexité postérieure.

Le film de la colonne lombo-sacrée montre des lésions anciennes de rhumatisme chronique (becs de perroquet situés sur les extrémités des corps vertébraux lombaires) et des lésions récentes qui consistent en un état de décalcification diffuse et un tassement rachidien.

La décalcification est manifeste, elle est généralisée à la colonne lombaire, au sacrum ; elle est diffuse sans que l'on puisse mettre en évidence de zone osseuse plus claire, de soufflures ou de géodes du squelette. Les disques sont remarquablement sains.

Le corps vertébral de la première lombaire a subi un certain écrasement et tassement dans le sens vertical, sa hauteur est légèrement diminuée. Ce tassement prédomine sur son côté gauche et il en résulte un certain inflexissement du rachis du même côté, si bien que le disque intervertébral sus-jacent est obliquement dirigé en bas et à gauche. Cet écrasement s'est également accompagné d'un très léger mouvement de rotation de la colonne à droite, si bien que la ligne épineuse paraît déjetée du côté opposé.

Bref, l'aspect est celui d'une fracture spontanée avec écrasement de la première vertèbre lombaire.

EXAMEN DU SANG pratiqué les 19 et 20 mars 1933 :

— *Globules rouges* : 4.371.000. Les hématies sont de taille, de colorabilité et de forme normales.

— *Globules blancs* : 25.110 par millimètre cube.

Formule leucocytaire (comptée sur 200 éléments) :

Lymphocytes	6	%
Monocytes	2	%
Polynucléaires neutrophiles	9	%
Polynucléaires éosinophiles	0,5	%
Polynucléaires basophiles	0,5	%
Prémyélocytes	1,5	%
Myélocytes neutrophiles	9	%
Métamyélocytes	5	%
Myéloblastes	66,5	%

— *Hématies nucléées* : 1 % leucocytes.

AUTOPSIE : le 21 mars 1933.

Il existe une ancienne symphyse pleurale gauche. Les *poumons* pèsent: le droit 800 gr. et le gauche 900 gr. A part un peu d'engouement des bases, ils sont normaux.

Le *cœur* (350 gr.) et l'*aorte* sont normaux.

Le *foie* paraît de dimensions habituelles et d'aspect normal. Peut-être sa surface de section est-elle un peu luisante et vernissée. Il pèse 1.750 gr. La *rate* pèse 220 gr. et paraît saine. Les *surrénales* et les *reins* (250 et 150 gr.) sont normaux. Il n'y a pas d'ascite. Il n'y a aucune hypertrophie ganglionnaire et les ganglions trachéo-bronchiques ont l'aspect fibro-anthracosique normal. Le *tube digestif* (œsophage, estomac, intestin) est normal, de même que le *pancréas*.

On est immédiatement orienté vers le squelette. Après incision de la peau, on constate en effet que le *sternum* présente une fracture transversale totale, siégeant entre la quatrième et la cinquième côtes (répondant à la saillie de la cinquième côte perçue du vivant même du malade). Il est souple, élastique, malléable, se laisse couper avec la plus grande facilité et à la section, se montre constitué d'une *moelle rouge foncée*, sans nodule néoplasique.

Les *côtes*, par contre, ont conservé leur rigidité et leur dureté normales. Nulle part, elles ne présentent de nodules tumoraux profonds ou saillants.

Les *vertèbres* sont *ramollies* : les ciseaux et le bistouri entrent avec la plus grande facilité dans les corps vertébraux.

On ouvre, très aisément au couteau, le rachis sur toute sa longueur suivant la ligne sagittale allant du cou au sacrum. Sur cette coupe longitudinale, on voit des disques intervertébraux normaux alterner régulièrement avec les corps vertébraux qui, malléables, sont constitués d'un *tissu spongieux rougeâtre* et sanguinolent, *boueux*. Sur toute la hauteur du rachis, l'aspect est le même :

nulle part, il n'y a de nodules rappelant ceux du cancer, des myélomes multiples ou de la bacillose ; partout on a le même aspect rouge généralisé et diffus de la moelle osseuse. La forme extérieure du rachis est normale, sans saillie, ni tumeur.

Par ailleurs, les *os longs* (fémur dans la région du col et dans la zone sous-trochantérienne) ont conservé leur résistance et on ne les scie qu'avec la plus grande difficulté. A la coupe, ils ont conservé leur aspect normal ; il en est de même des *os du crâne* qui sont particulièrement durs et normaux d'apparence, sans nodules tumoraux.

Devant de telles lésions squelettiques, on complète l'autopsie par l'examen de l'*encéphale* qui ne présente aucune lésion macroscopiquement décelable. L'*hypophyse* est normale d'aspect et de volume. Les *testicules*, le *corps thyroïde* sont d'apparence et de dimensions normales. Les *parathyroïdes* ne sont pas hypertrophiées.

EXAMENS HISTOLOGIQUES :

Le fragment de *testicule* est entièrement normal. Il faut simplement signaler que le tissu conjonctif y est assez abondant, ce qui semble correspondre à un début d'involution en rapport avec l'âge du sujet. Aucun signe inflammatoire.

Le fragment de *corps thyroïde* est entièrement normal, il ne présente pas de sclérose, mais on y trouve des vésicules de différents calibres et en particulier beaucoup de petites vésicules. Il s'agit d'un corps thyroïde en pleine activité.

Le fragment de *rein* ne présente pas de lésion ancienne de néphrite. Il est normal dans son ensemble. A signaler cependant quelques lésions parcellaires (et certainement de date récente) de néphrite épithéliale avec dégénérescence cellulaire des tubes contournés et présence de cylindres à l'intérieur de ceux-ci.

Hypophyse (lobe antérieur et postérieur) normale.

Surrénales (corticale et médullaire) entièrement normales.

Le *ganglion inguinal* prélevé est de dimensions normales (du diamètre d'un pois).

Il est en état d'involution adipeuse partielle. Son stroma est le siège d'îlots de transformation hyaline sans foyers tuberculoïdes. Le parenchyme est constitué exclusivement de lymphocytes, sans aucun centre clair. Il n'y a certainement pas de foyers myéloïdes.

Le ganglion trachéo-bronchique est tout entier occupé par une cicatrice tuberculeuse ancienne (masses hyalines, entourées de sclérose et imprégnées de pigment noir, sans signe de tuberculose en activité).

La *rate* a perdu sa structure normale. Les corpuscules de Malpighi, très diminués de nombre, sont réduits à quelques minces manchons périvasculaires. La coupe montre une nappe cellulaire homogène, sans aucune travée scléreuse, mais avec d'abondants dépôts pigmentaires.

La pulpe rouge contient des éléments de la série blanche bien plus nombreux qu'à l'état normal. Ces éléments sont exclusivement des cellules à noyau clair, nucléolé, à protoplasma basophile peu abondant et dépourvu de granulations: cellules identiques aux myéloblastes. Nous n'avons pas aperçu de polynucléaires ou de globules rouges nucléés.

En somme, il s'agit d'une métaplasie myéloïde diffuse à myéloblastes de la rate.

Le *foie* ne présente ni dégénérescence, ni sclérose. Tous ses capillaires intertrabéculaires sont occupés par une infiltration cellulaire diffuse, formée exclusivement de myéloblastes sans autres éléments.

Le foie présente en somme les signes d'une légère mais nette réaction myéloblastique.

Les différents fragments d'*os spongieux* (sternum,

corps vertébral, cervical et lombaire) ont pu être aisément coupés sans aucune décalcification préalable et ont été colorés à l'hématéine-éosine et au Giemsa. Les fragments sont tous d'aspect identique.

A un faible grossissement, on voit d'emblée trois faits primordiaux : la disparition presque totale des travées osseuses, la richesse considérable de la vascularisation et l'abondance des éléments cellulaires serrés les uns contre les autres dans l'intervalle des vaisseaux.

Sur le fragment du sternum, aucune travée osseuse n'est visible. Sur les fragments de vertèbres, l'os compact cortical a complètement disparu. L'os spongieux y est réduit à de très rares travées osseuses, colorées en mauve par l'hématéine, pauvres en cellules osseuses, rudimentaires et atrophiées, isolées les unes des autres et n'ébauchant aucune disposition architecturale quelconque. Il faut le plus souvent parcourir 3, 4, 6 champs microscopiques et même plus, pour apercevoir une de ces travées osseuses, qui dessinent vaguement des croissants ou des images stellaires. Elles ne sont entourées d'aucun myéloplaxe, mais sont le plus souvent bordées de tissu conjonctif ou entourées directement par les éléments hématopoïétiques. En de très rares points où le tissu osseux n'avait pas encore disparu et était remplacé par du tissu ostéoïde, nous avons pu voir de très rares myéloplaxes isolés. Le reste des coupes est occupé par du tissu conjonctif jeune et lâche, finement fibrillaire qui forme parfois des nappes richement vasculaires ou fortement hématopoïétique. Nulle part nous n'avons aperçu de tissu fibroblastique rappelant l'ostéite fibreuse ou de tissu osseux rappelant de quelque façon que ce soit l'architecture du squelette normal.

Nous passerons rapidement sur l'énorme *congestion* qui est le caractère prédominant rencontré sur les coupes : énormes vaisseaux dilatés, multitude de petits capillaires confluent, plaques hémorragiques peu nom-

breuses et qui ne présentent aucune systématisation particulière.

Les *éléments hématopoïétiques* peuvent être individualisés à un plus fort grossissement.

Les plus nombreux sont incontestablement les myéloblastes (à protoplasma peu abondant et basophile, à noyau mononucléé clair et nucléolé, pauvre en chromatine). A côté d'eux, se retrouvent en nombre plus restreint, des éléments plus évolués de la série blanche : myélocytes neutrophiles et myélocytes éosinophiles, ces derniers étant relativement plus nombreux. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ne se retrouvent qu'en petit nombre.

Les globules rouges à noyau sont extrêmement nombreux, venant au deuxième rang de fréquence, après les myéloblastes. Il s'agit presque exclusivement de normoblastes. Nous n'avons pas vu de mégaloblastes.

Les mégacaryocytes se retrouvent en petits amas de 5 ou 6 éléments. Ils sont certainement plus nombreux qu'à l'état normal.

La disposition générale de ces éléments myéloïdes est à envisager. *Dans le sternum, aucune travée osseuse n'est visible*, la congestion est moyennement développée. Mais surtout prédomine l'hyperplasie myéloïde, diffuse et totale, vraiment massive, occupant la totalité des champs microscopiques.

Dans les vertèbres il reste encore quelques vestiges osseux. La vaso-dilatation est le fait prédominant. Les îlots hématopoïétiques, groupés au sein des plages conjonctives jeunes, ou entourant d'une ceinture les vaisseaux dilatés, quelquefois même se mélangeant aux globules rouges des flaqes hémorragiques, parsèment de façon constante l'étendue des coupes, mais sans avoir l'homogénéité et l'intensité du développement qu'ils atteignent dans le sternum.

En somme, les fragments d'os spongieux présentent,

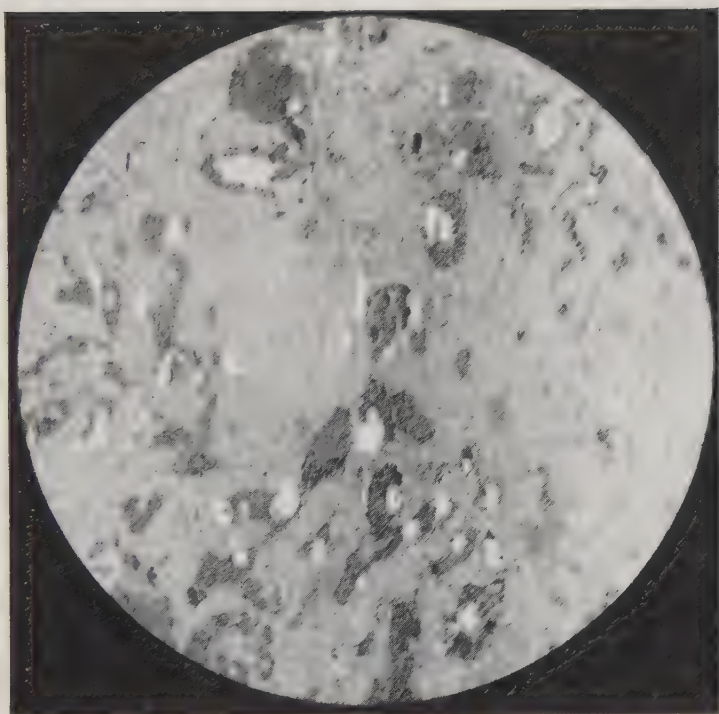
avec une raréfaction osseuse considérable, tous les signes d'une hyperactivité hématopoïétique excessive et diffuse, où tous les éléments myéloïdes normaux sont représentés ; avec prédominance toutefois des éléments jeunes myéloblastiques.

Les fragments d'*os compact* (calotte crânienne et diaphyse fémorale) ont dû être décalcifiés avant d'être coupés et colorés. Ils montrent un tissu osseux normal avec moelle osseuse grasseuse et très pauvre en éléments hématopoïétiques.

Cette observation appelle quelques commentaires.

Du point de vue clinique en effet nous n'insisterons pas sur les douleurs osseuses et l'impotence fonctionnelle consécutive, sur la décalcification diffuse des os, sur les fractures spontanées vertébrale et sternale, de même que sur la cyphose présentée par notre malade. On reconnaît là le syndrome habituellement décrit dans la grande ostéomalacie, bien que plusieurs points soient à mentionner : il s'agissait en effet d'une forme à évolution particulièrement aiguë, qui dura trois mois et demi, survenue d'autre part chez un homme adulte, et l'on sait la rareté de l'ostéomalacie masculine.

Cette observation présente de plus certaines *particularités hématologiques* : notons l'absence totale d'anémie et la leucocytose relativement peu marquée à 25.110 globules blancs par millimètre cube. L'examen des lames de sang montrait un grand nombre de cellules qui, par leur protoplasma basophile et leur noyau clair nucléolé, s'éloignaient nettement des cellules souches de la leucémie aiguë indifféren-



MICROPHOTOGRAPHIE

Vertèbre lombaire coupée sans décalcification. On remarquera la disparition de la substance compacte, l'hyperostose, la congestion vasculaire et l'infiltration hémato-poïétique diffuse.

ciée et rappelaient davantage les éléments plus évolués des séries lymphoblastique ou myéloblastique. Ces cellules atteignaient le taux de 66,5 % de la formule leucocytaire; nous les avons considérées comme des myéloblastes en raison de leurs caractères cytologiques et aussi de leur association à des myélocytes (15,5 %) et à des hématies nucléées. L'état anatomique particulier de la moelle osseuse vint aussi confirmer cette opinion. Nous pouvons donc conclure que notre malade succomba aux rapides progrès d'une subleucémie aiguë à myéloblastes.

Anatomiquement nous retiendrons surtout l'extrême ramollissement des vertèbres et du sternum qui, de plus laissaient sourdre, à la section, une moelle anormale par son abondance, sa fluidité et sa couleur rouge vif. Il y avait évidemment là deux faits anormaux que nous confirma l'histologie.

L'examen microscopique montrait en effet la disparition presque complète du tissu osseux, l'absence de moelle grasseuse et surtout la transformation myéloïde totale du tissu médullaire. Celui-ci, en état d'hyperplasie manifeste, conservait l'allure du tissu normal où, malgré la prédominance des myéloblastes, tous les éléments jeunes et adultes des trois séries rouge, blanche et mégacaryocytaire étaient représentés. L'absence complète de tissu fibroblastique et l'extrême rareté des myéloplaxes permettaient d'éliminer l'ostéite fibreuse.

La rate et le foie présentaient une réaction myéloïde, exclusivement constituée de myéloblastes, sans que nous ayons pu voir de myélocyte, de polynu-

cléaire ou même d'hématie nucléée. De plus, l'infiltration myéloblastique du foie était diffuse et peu marquée et nous n'avons pas aperçu dans cet organe de foyers hématopoïétiques localisés et circonscrits qui puissent rappeler une métaplasie myéloïde autochtone.

Mentionnons enfin la structure normale des glandes à sécrétion interne. Bien que nous ayons prélevé en bloc tous les organes de la base du cou, nous n'avons pu trouver les glandes parathyroïdes sur les nombreuses coupes macroscopiques et microscopiques de la région. Nous pouvons tout au moins conclure à l'absence de toute tumeur parathyroïdienne.

Telles sont donc les particularités de notre observation. Il s'agissait bien d'une ostéomalacie, mais d'une forme spéciale qui évolua avec une subleucémie myéloblastique aiguë et qui, à l'examen anatomique, coïncidait avec un état de suractivité myéloïde de la moelle osseuse.

Bien qu'aucun examen de sang n'ait été pratiqué à la période d'état de la maladie, nous pensons que la leucémie myéloblastique fut seulement un accident final: en effet, le malade ne présentait ni rate, ni ganglions cliniquement palpables; pendant la plus grande partie de son séjour dans le service, il garda un bon état général et il avait même commencé à reprendre du poids, quand la scène clinique changea brusquement. Un état fébrile s'installa et le facies plombé prit une pâleur intense, cependant qu'apparaissait une prostration rapidement progressive et que l'état général déclinait avec une incroyable rapi-

dité jusqu'à l'issue fatale, survenue le quatrième jour. Notons également le taux relativement peu élevé de la leucocytose, le petit nombre des myélocytes de la formule sanguine contrastant avec la prédominance des myéloblastes dans celle-ci.

Toutes ces raisons, l'état histologique spécial du foie et de la rate, l'état anatomique de la moelle osseuse où l'hyperplasie myéloïde, quoique très marquée, était loin d'atteindre la densité habituellement observée au cours des leucémies, tout nous porte à croire qu'il ne s'est pas agi d'emblée d'une leucémie vraie, que la maladie évolua longtemps sans perturber la formule sanguine, et que peu avant la mort il se greffa, sur une moelle osseuse déjà en état d'hyperplasie hématopoïétique, une subleucémie aiguë à myéloblastes qui fut responsable de la subite aggravation de l'état général et emporta rapidement le malade.

Cette façon de voir, qui attribue à ce cas la signification d'une myélose aleucémique ostéomalacique, tardivement compliquée d'un état subleucémique aigu, tire d'ailleurs argument des trois observations suivantes, dans lesquelles nous voyons la myélose rester aleucémique durant toute son évolution.

OBSERVATION II

MEEK : « A case of Osteomalacia » (1908)

Il s'agit d'une femme de 21 ans qui, à l'âge de 17 ans, fut soignée pour un goitre exophtalmique. En 1905, ses forces déclinerent puis elle se mit à éprouver des dou-

leurs dans les jambes gênant la marche qui devint impossible en février 1906. A ce moment survint une fracture du fémur droit pour laquelle on décida une opération : mais l'os fut trouvé trop friable pour permettre une ostéosynthèse. A ce moment l'intégrité des autres os longs fut notée, mais la malade continua à garder des douleurs lombaires.

Elle entra alors à l'hôpital le 23 avril 1907. On constata alors que tous les os longs étaient normaux, mise à part l'absence de soudure du fémur droit anciennement fracturé. La radiographie montra une décalcification des os longs. Les urines contenaient du pus, mais pas de sucre, ni albumine, ni albumosurie.

Le sang contenait : 5.746.875 G. R.; 80 % d'hémoglobine ; 3.520 G. B., avec 70,6 polynucléaires neutrophiles, 3,5 éosinophiles, 8,3 petits lymphocytes, 12 grands lymphocytes et 5,3 grands mononucléaires.

Le 16 septembre, la température, jusque-là normale, se mit à monter, coïncidant avec une douleur dans le rein gauche. Une nouvelle lame de sang, faite le 28 septembre, montra 88 % de polynucléaires neutrophiles et 0,8 % d'éosinophiles. Après une longue période de fièvre irrégulière, la malade mourut le 3 octobre.

L'AUTOPSIE montra un petit rein droit purulent et caséux, un rein gauche atteint de foyers de suppuration aiguë. La rate, les ovaires, les surrénales, l'hypophyse, le thymus et tous les autres organes étaient normaux. Le corps thyroïde était hypertrophié et parsemé de kystes colloïdes. Un ganglion mésentérique contenait un foyer caséux tuberculeux. Le fémur droit présentait une fracture incomplètement consolidée à la diaphyse. Les autres os longs étaient normaux. Le sternum était dur et ferme. Les os du crâne étaient minces et presque élastiques.

A la section, le sternum, les vertèbres et les fémurs montraient une couche compacte externe de l'os très di-

minuée, une moelle osseuse très abondante, alternativement rouge et grasseuse. Ces modifications surtout marquées à la diaphyse des fémurs existaient aussi, mais à un degré moindre, aux épiphyses qui étaient plus molles que normalement. Les côtes présentaient de même une raréfaction de leur tissu osseux compact et une moelle très vasculaire.

EXAMENS HISTOLOGIQUES :

Sur les fragments d'os qui furent décalcifiés à l'acide azotique, on constata une « grande résorption de la substance osseuse » qui était remplacée par une moelle très vasculaire. La couche compacte externe du fémur et le tissu osseux de l'intérieur de la diaphyse étaient réduits à de fines lamelles.

La *moelle osseuse* frappait par son abondance et sa vascularisation. La moelle grasseuse du fémur était remplacée par un tissu riche en cellules, très vasculaire, présentant de nombreux capillaires ou espaces irréguliers, thrombosés par places, ailleurs remplis de leucocytes.

La majorité des éléments cellulaires de cette moelle était représentée par des cellules granuleuses : surtout des polynucléaires neutrophiles et des myélocytes neutrophiles, avec peu d'éosinophiles.

Les éléments non granuleux étaient en minorité, mais répartis par groupes compacts contrastant avec les amas de cellules granuleuses. C'étaient des lymphocytes, petits et grands, des cellules plasmatiques, des Mastzellen peu nombreux et des normoblastes dispersés.

L'ovaire, la thyroïde, les parathyroïdes, le thymus, l'hypophyse, les surrénales étaient normaux. La rate était riche en polynucléaires neutrophiles, le rein gauche présentait des signes de néphrite suppurée.

L'auteur admet que la résorption de l'os est secondaire à la prolifération de la moelle osseuse.

Cette observation se distingue de la précédente par une plus longue évolution, qui atteignit deux ans, et par l'intensité moindre du processus ostéomalacique : en effet, les os durent être artificiellement décalcifiés avant l'examen histologique et l'état de ramollissement des diverses pièces du squelette est insuffisamment consigné dans l'observation. Quand à l'état fébrile terminal, il répond vraisemblablement à la supuration rénale qui fut trouvée à l'autopsie.

Mais ce cas se rapproche du nôtre par le tableau clinique où l'on retrouve les fractures spontanées, les douleurs osseuses et l'impotence fonctionnelle, ainsi que par les données anatomiques qui nous montrent une décalcification du squelette coexistant avec une moelle anormale par son abondance, sa vascularisation et sa richesse en éléments de la lignée sanguine. Notons aussi l'intégrité de la formule hématologique.

Pour ces diverses raisons, l'observation de Meek, quoique relatée comme « un cas d'ostéomalacie », mérite, à notre avis, de prendre place parmi les myéloses ostéomalaciques.

Il en est de même d'ailleurs de l'observation suivante publiée par Dwijkoff.

OBSERVATION III

DWIJKOFF : « Un cas d'affection de système et particulière de la moelle osseuse, du type des myélomes » (1931).

CLINIQUEMENT il s'agit d'une fillette russe de 5 ans, qui, deux mois avant d'entrer à l'hôpital, contracta une

grippe grave avec hémorragies et température à 40° durant trois semaines. Puis, après trois jours d'apyrexie, la fièvre remonta à 40° en même temps que la malade se plaignait de douleurs articulaires dans la hanche gauche et le coude, ainsi que de dyspnée et de douleurs dans l'hémithorax droit.

La malade entra à l'hôpital le 31 janvier 1928, accusant des douleurs articulaires, de l'anorexie avec asthénie, insomnie et très mauvais état général.

A l'examen, le squelette était normal, sans aucune tumeur costale. Les urines étaient normales. Le sang renfermait : 1.690.000 G. R.; 26 % d'hémoglobine ; 1.700 G. B., avec 81 lymphocytes, 9 polynucléaires, 4 monocytes, 6 cellules de Rieder; 8.455 plaquettes. Le temps de saignement était de 13 minutes.

La malade resta 15 jours dans le service avec une température oscillant entre 38° et 40°6. On fit le diagnostic clinique d'anémie aplastique ou d'aleucie de Franck.

L'AUTOPSIE montra des taches purpuriques du cerveau, du cerveau, de la trachée, de l'œsophage, de l'épicaarde, des plèvres et de la capsule du rein.

Gros foie mesurant 19×13×7 cm.; grosse rate de 10×6 cm. Hypertrophie des ganglions cervicaux, péri-trachéaux, mésentériques, intertrachéobronchiques qui étaient gros comme des noisettes et hémorragiques à la coupe.

La moelle osseuse du sternum, des corps vertébraux, des épiphyses et de la diaphyse du fémur était rouge framboise.

L'EXAMEN MICROSCOPIQUE montra des ganglions, une rate, un foie et des poumons sensiblement normaux. Par contre, la moelle osseuse du sternum, des vertèbres et des os longs était nettement modifiée, revêtant partout le même aspect.

1° C'était une *moelle hyperplasique, en pleine activité* constituée exclusivement de petites cellules rondes « du

type lymphoïde » et de quelques mégacaryocytes disséminés ça et là.

A un plus fort grossissement, les polynucléaires, les éosinophiles, les myélocytes et les métamyélocytes étaient complètement absents. Il y avait quelques normoblastes et quelques cellules de Rieder. Tout le reste de la moelle était occupé par ces petites cellules rondes du type lymphoïde, à noyau à structure lâche, que l'auteur considérait comme des *micromyéloblastes*.

2° Il existait en outre une certaine *décalcification* des travées de la moelle osseuse, qui paraissaient renouvelées et érodées. A côté de cette « résorption de la substance osseuse » on trouvait par contre des calcifications anormales dans les corpuscules de Hassal du thymus et dans les parois vasculaires d'un ganglion.

L'auteur conclut à une « hyperplasie diffuse de la moelle osseuse allant avec une légère tendance à la destruction de la substance osseuse ». Cet état hyperplasique de la moelle plaide contre une aleucie ou une agranulocytose. L'auteur conclut à une maladie primitive de la moelle osseuse, à une « micromyéloblastose localisée aleucémique ».

Cette observation se rapproche de la nôtre à plusieurs points de vue : dans les deux cas nous retrouvons, en effet, les douleurs osseuses et articulaires, l'évolution rapide en 2 à 3 mois, les mêmes lésions élémentaires de décalcification osseuse et d'hyperplasie myéloïde de la moelle.

Par contre, la malade de Dwijkoff présenta un état fébrile élevé et durable. La décalcification se bornait à une « légère tendance à la destruction de la substance osseuse » et l'auteur ne la signale qu'incidemment. Enfin la prédominance des myéloblastes

dans la moelle osseuse est bien plus marquée que chez notre sujet.

Bien plus complète est la ressemblance qui existe entre notre observation et la suivante, publiée par Grulee, Apfelbach et Lemaster.

OBSERVATION IV

GRULEE, APFELBACH et LEMASTER : « Une maladie inconnue de la moelle osseuse : Osséo-myélo-dysplasie » (1933).

CLINIQUEMENT il s'agit d'un enfant de 7 ans qui, en octobre 1930, se mit à présenter des douleurs dans le genou gauche, la cheville gauche et le dos, cependant qu'apparaissaient des céphalées et surtout une *fièvre* élevée et irrégulière, oscillant entre 38° et 42°, entrecoupée de quelques jours d'apyrexie. Cet état fébrile se maintint ainsi pendant plus de dix mois, sans la moindre altération de l'état général jusqu'à la mort qui survint le 24 septembre 1931.

A plusieurs reprises on rechercha l'hématozoaire du paludisme dans le sang. Les séro-diagnostics T A B, de Brucellus abortus et de Brucella Melitensis, plusieurs hémocultures, la culture du liquide céphalo-rachidien, la cuti-réaction de Pirquet donnèrent des résultats négatifs. Le liquide céphalo-rachidien était normal. La réaction de Wassermann était négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

A certains moments, le malade accusa des *douleurs articulaires* avec gonflement des jointures, des douleurs lombaires spontanées et provoquées par la pression du rachis.

Des *radiographies* faites le 11 avril et au mois de juil-

let montrèrent une *raréfaction osseuse* uniforme du squelette, surtout marquée au pelvis, au col du fémur, au rachis lombaire où le bord antérieur des corps vertébraux semblait aminci. Le crâne était normal. La recherche de l'albumosurie de Bence-Jones fut négative. Deux dosages du calcium sanguin faits l'un le 29 juillet et l'autre la veille de la mort donnèrent des taux de 10 mgr. 2 et de 10 mgr. 4.

Plusieurs *examens de sang* (notamment ceux du 7 avril et du 29 juillet) donnèrent respectivement les chiffres suivants : 3.490.000 et 3.570.000 G. R.; 50 % et 56 % d'hémoglobine ; 1.850 et 2.400 G. B., avec 36 % et 64 % de polynucléaires neutrophiles, 54 % et 34 % de lymphocytes, 9 et 0 grands lymphocytes, 1 et 1 cellules de transition, 0 et 1 éosinophile, sans aucune forme anormale.

Le malade fit, le 22 août, une *poussée d'agranulocytose* (1.200 puis 800 G. B. avec : 4 % puis 10 % de polynucléaires neutrophiles, 94 % puis 90 % de lymphocytes) avec ulcération des piliers du pharynx et adénopathies cervicales. Cette poussée disparut vite et les G. B. virent leur chiffre remonter à 4.400 avec 52 polynucléaires neutrophiles et 48 lymphocytes. Mais il se produisit une *otorrhée* ainsi qu'une suppuration des ganglions cervicaux.

La mort survint brusquement le 24 septembre 1931 au milieu de convulsions apparues la veille, avec réaction méningée légère (42 lymphocytes par mm³ dans le liquide céphalo-rachidien). La veille de la mort le sang contenait 9.550 G. B. avec 77 % de polynucléaires neutrophiles, 22 % de lymphocytes et 1 forme de transition.

L'AUTOPSIE montra que le cerveau, la glande thyroïde, l'hypophyse, les surrénales, le pancréas et les testicules étaient normaux; de même les différents ganglions qui étaient petits.

Les corps vertébraux, les côtes et le fémur (1/3 moyen)

étaient *décalcifiés*, amincis et fragiles. Les vertèbres étaient aplaties et rapprochées les unes des autres. Les côtes étaient bleutées en certaines régions.

Dans tous ces os on trouvait une moelle très abondante, diffuente et rouge.

L'EXAMEN MICROSCOPIQUE montra des lésions osseuses très nettes, identiques dans les côtes, les corps vertébraux, l'os iliaque et le fémur.

Les cavités médullaires étaient agrandies. L'os compact était aminci et atrophié, souvent brisé en petits fragments ; ce qu'il en restait se présentait sous la forme de trabécules minces et isolées. On remarquait par places de nombreux fibroblastes ou même un tissu fibrillaire riche en vaisseaux dilatés.

La congestion vasculaire considérable représentait une des « modifications principales ». Il y avait également de nombreuses nappes d'hémorragie et de nécrose.

Les zones d'hématopoïèse étaient également fort reconnaissables, contenant des polynucléaires, des myélocytes, des hématies nucléées ainsi que quelques mégacaryocytes. On les trouvait tantôt groupées autour des nappes hémorragiques ou des vaisseaux dilatés, tantôt isolées.

Les *viscères* étaient normaux et ne présentaient notamment aucune formation lymphoïde ou myéloïde.

Il s'agissait en somme d'un processus d'hyperplasie myéloïde localisée à la seule moelle osseuse.

Les éléments cellulaires observés étaient des éléments normaux de la moelle. Le processus était diffus, non localisé comme dans les néoplasmes. L'auteur pour ces raisons élimina le myélome multiple.

L'absence de retentissement hématologique et d'hyperplasmyéloïde des viscères permit d'éliminer la leucémie.

Cliniquement on pensa à l'agranulocytose, mais l'autopsie infirma cette hypothèse.

Selon l'auteur il s'agirait d'une affection primitive et généralisée de la moelle osseuse, que l'on ne peut classer dans aucun cadre connu. Pour lui, la décalcification serait due à l'hyperplasie de la moelle osseuse, car, là où cette dernière existait, les cellules néoformées rouges et blanches étaient directement en contact avec la surface de l'os.

Les auteurs disent n'avoir retrouvé aucune observation comparable dans la littérature.

Différant de notre cas et se rapprochant au contraire de celui de Dwijkoff par l'importance et la durée de l'état fébrile, l'observation de *Grulee, Apfelbach et Lemaster* est, à tous les autres points de vue, entièrement superposable à la nôtre. Nous y retrouvons des douleurs osseuses, la même conservation de l'état général et une décalcification identique du squelette. Le cas de *Grulee* dura, il est vrai plus de dix mois, mais son évolution ne fut pas entravée, comme chez notre malade, par l'installation d'un état leucémique et, si l'on excepte une poussée transitoire d'agranulocytose, le sang y resta normal jusqu'à la mort. Aussi les dégâts osseux étaient-ils plus étendus, atteignant à la fois le fémur, les os iliaques et le plastron sterno-costal, où l'on trouvait d'ailleurs partout les mêmes lésions histologiques d'ostéolyse, de congestion et d'hyperplasie myéloïde.

★★

Telles sont les trois seules observations similaires à la nôtre que nous ayons pu retrouver dans la littérature.

Sans doute le cas de *Meek* et celui de *Dwijkoff* pré-

sentent-ils une décalcification incomplète, moins marquée et moins étendue que dans notre cas personnel et que dans celui, tout à fait comparable, de Grulee, Apfelbach et Lemaster. Mais il s'agit là d'une simple différence dans l'intensité du processus ostéomalacique dont l'intrication avec la myélose reste assez significative.

Ces trois observations étrangères sont d'ailleurs relatives de façon isolée et à titre de rareté. Et, si les auteurs émettent à leur propos d'intéressantes mais courtes considérations, elles ne font l'objet d'aucun mémoire d'ensemble sur la question.

De plus, à part Meek, les auteurs semblent surtout retenir l'hyperplasie myéloïde, sans s'attarder aux rapports que celle-ci contracte avec la décalcification.

Nous nous essayerons dans cette thèse à combler, autant que possible, cette lacune.

Malgré des recherches bibliographiques étendues, nous n'avons pas la prétention d'avoir réuni toutes les autres observations analogues, que renferme peut-être la littérature et qu'une étude critique approfondie, difficile à réaliser, pourrait seule rapporter à la myélose ostéomalacique. De telles observations sont en effet publiées sous des titres très divers et sont cataloguées par leurs auteurs dans l'ostéomalacie (Meek), dans les myélomes (Dwijkoff). Ainsi la recherche bibliographique est-elle difficile et il est possible que certains cas nous aient échappé.

Quoiqu'il en soit, ces quatre observations, bien suivies aux points de vue anatomique, clinique et hémato-
logique, nous semblent un matériel suffisant pour
entreprendre une description d'ensemble de la myé-
lose ostéomalacique.

DEUXIÈME PARTIE

DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA MYÉLOSE OSTÉOMALACIQUE

Sans doute, le nombre des cas rapportés est-il encore trop restreint pour permettre une description définitive de la myélose ostéomalacique. Mais nous pensons néanmoins que les caractères généraux de ces observations sont assez nets pour que les grands traits caractéristiques de cette entité puissent être dès à présent indiqués aux trois points de vue clinique, hématologique et anatomique.

A. — CLINIQUEMENT

Les quatre observations de cette thèse rappellent le *tableau de la grande ostéomalacie classique*. Chez les quatre malades, en effet, nous retrouvons ces mêmes douleurs osseuses spontanées, diffuses et profondes, plus ou moins généralisées, entraînant une impotence fonctionnelle marquée. Chez le malade de M. le Docteur Bouchut, ces douleurs étaient surtout

vives lors de la marche; de la position assise et surtout lors des changements brusques de position. Depuis deux mois elles clouaient le malade au lit et avaient fait conclure à une paraplégie. Les quatre observations relatent également des douleurs spontanées et provoquées par la palpation, diffuses sur tout le squelette. Dans plusieurs cas nous trouvons relatées des fractures spontanées ; rappelons aussi que chez le malade du Docteur Bouchut, la veille de la mort, la simple auscultation du cœur avec le stéthoscope déterminait une fracture costale.

Le processus ostéomalacique entraîne des déformations thoraciques parfois considérables. Chez le malade de l'observation I, il existait une cyphose à grand rayon du rachis, un enfoncement de la moitié supérieure du sternum et deux grands plis cutanés barraient transversalement l'abdomen. Chez ce même malade la radiographie montrait une décalcification diffuse des vertèbres, sans aucune figure kystique ni processus reconstituteur qui pussent évoquer l'idée d'une ostéite fibreuse. Il existait en outre une fracture par infraction avec tassement de la première vertèbre lombaire.

Le malade de Grulee, Apfelbach et Lemaster présentait une décalcification encore plus étendue de tout le plastron sterno-costal, des os du bassin et du tiers moyen du fémur.

La calcémie et l'albumosurie de Bence-Jones ne furent recherchées que dans le cas de Grulee ; le calcium sanguin y était normal et l'albumosurie absente.

Nous voyons donc que, par tous ces grands traits

communs : douleurs squelettiques, fractures spontanées, déformations vertébrales et données de la radiographie, les quatre observations prennent une *allure clinique et radiologique voisine de celle de la grande ostéomalacie classique*.

Tel est le caractère clinique majeur de la myélose aleucémique décalcifiante. Il faut cependant noter que celle-ci, à la différence de la maladie ostéomalacique, ne possède encore *aucune donnée étiologique*. A propos de nos quatre observations nous notons en effet des âges et des sexes différents : un homme de 62 ans, une femme de 21 ans, une fillette de 5 ans et un enfant de 7 ans. Dans aucun cas on ne retrouve la notion de puerpéralité et de gravidité si importante pour l'étiologie de la grande ostéomalacie.

De plus, alors que celle-ci se caractérise par une évolution progressive, mais très lente et durant de très nombreuses années, un autre stigmate important de la myélose ostéomalacique est son *évolution plus rapide*, souvent aiguë : dans les observations I et III la maladie dura à peine trois mois, mais il est probable que la transformation myéloblastique de la myélose, accompagnée dans un cas d'un état sub-leucémique, ne fut pas étrangère à cette évolution raccourcie. L'observation IV, dont le cours ne fut troublé que par une poussée d'agranulocytose transitoire et où le sang, la veille de la mort, était sensiblement normal, dura à peine 10 mois. Reste l'observation de Meek où le processus de décalcification fut constaté de façon précoce, mais là encore la durée totale de la maladie ne fut pas de plus de deux ans.

Un symptôme inconstant, mais qui se retrouve dans deux observations (III et IV) et qui communiquait à l'évolution clinique un cachet tout spécial consiste dans un *état fébrile* très marqué, prolongé durant des mois et à l'origine duquel aucune cause infectieuse connue ne put être retrouvée.

Ainsi donc, malgré ces quelques légères différences cliniques, les cas de myélose aleucémique décalcifiante rappellent à s'y méprendre au point de vue clinique la grande ostéomalacie classique. La confusion se poursuit d'ailleurs sur le terrain anatomique.

B. — ANATOMIQUEMENT

Du point de vue macroscopique et microscopique deux grands caractères définissent l'entité qui nous occupe : il s'agit bien, comme nous allons le voir, d'une myélose ostéomalacique ou décalcifiante.

1° Dans nos quatre observations, en effet, l'autopsie nous montra une *décalcification* diffuse et totale des os spongieux du squelette qui se laissaient couper au bistouri avec la plus grande facilité. Il semble que les os courts et spongieux tels que le rachis et le plastron sterno-costal soient les plus fréquemment atteints. Quelquefois cependant le processus frappe aussi les os plats et courts, les racines des membres et les épiphyses des os longs, mais il semble que ces derniers soient le plus souvent respectés, leur segment diaphysaire restant toujours intact. Sans doute l'intensité de la décalcification peut-elle varier suivant les observa-

tions : elle était moindre dans les cas de Meek et de Dwijkoff, où les os durent être artificiellement décalcifiés à l'acide azotique avant d'être coupés et colorés ; elle était grande dans le cas de Grulee et dans l'observation du Docteur Bouchut où les coupes microscopiques des vertèbres et du sternum purent être examinées directement sans manœuvres préalables. Du fait de la disparition de la substance osseuse, la myélose ostéomalacique représente un matériel de choix pour qui veut étudier la moelle hématopoïétique en place par les fines méthodes de la cytologie.

Microscopiquement ce processus était encore plus net. Chez le malade de l'observation I, par exemple, la substance osseuse avait à peu près totalement disparu. Aucune trace n'en était retrouvée sur les coupes de sternum. Il fallait, sur les fragments de vertèbres, parcourir cinq à six champs microscopiques avant de rencontrer quelques ruines osseuses se présentant sous l'aspect de croissants incomplets et d'images stellaires fortement basophiles. La coupe était presque totalement occupée par du tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux et diffusément infiltré de cellules myéloïdes.

2° *La myélose* constitue en effet le second caractère anatomique fondamental de la maladie que nous décrivons.

A la section macroscopique de l'os, en effet, il s'écoule une substance médullaire très anormale par son abondance, sa fluidité et surtout sa couleur rouge vive sanguinolente. Cet état spécial joint à la décalcification rappelle ce que les anciens auteurs décrivaient sous le nom d' « ostéomalacia rubra ».

Microscopiquement cet aspect de la moelle correspond à un état d'hyperactivité hématopoïétique massive. En effet l'os disparu est remplacé par un tissu myéloïde très développé formé de tous les éléments normaux de la moelle osseuse. Les éléments jeunes et adultes des deux lignées rouge et blanche, ainsi que les cellules de souche mégacaryocytaire s'y trouvaient représentés. Sans doute, dans le cas de Dwijkoff et aussi dans l'observation I, y avait-il une prédominance plus ou moins marquée des myéloblastes, mais à côté de ceux-ci se reconnaissaient nettement les autres familles hématopoïétiques.

Ces deux exemples nous montrent donc que le processus de myélose peut subir certaines ébauches de différenciation avec prédominance très légère, mais jamais exclusive, d'une lignée hématopoïétique. Ces quelques variations de surface dans le type histologique de la myélose ne sauraient entamer sa vraie personnalité, car les différents éléments qui la constituent sont absolument identiques à ceux de la moelle osseuse normale. Ils gardent entre eux, de façon relative il est vrai, mais toujours reconnaissable, leurs proportions numériques réciproques. Malgré quelques prédominances partielles probablement liées à des accidents évolutifs passagers, l'hyperplasie atteint à la fois tous les éléments sanguiformateurs normaux. Il s'agit d'une hyperplasie en masse, d'une myélose globale.

Tels sont donc, au point de vue descriptif pur, les deux processus anatomiques essentiels de l'entité décrite.

Plus suggestive encore est leur *intrication* : l'hyperplasie myéloïde s'associe étroitement à la décalcification, avec une même *diffusion* et une égale *généralisation*. La raréfaction osseuse est presque totale et l'hyperplasie myéloïde, *massive*, prend la place du tissu osseux disparu.

C. — HEMATOLOGIQUEMENT

Si la myélose et l'ostéomalacie représentent les deux grands traits de la maladie, l'absence de toute modification notable et durable de la formule hématologique représente un troisième caractère qui sépare la myélose décalcifiante des leucémies et l'apparente aux myéloses aleucémiques.

Le plus souvent, en effet, le *sang est normal*. L'absence d'anémie est à remarquer dans trois observations sur quatre (obs. I : 4.371.000 G. R. ; obs. II : 5.746.875 G. R. ; obs. IV : 3.570.000 G. R.). De même le taux des globules blancs oscille autour de 1.700 à 3.520. La formule leucocytaire n'est sensiblement pas troublée, mise à part une légère polynucléose inconstante.

Il ne serait pas d'ailleurs impossible de voir survenir au cours de la myélose ostéomalacique, comme cela se rencontre dans les autres formes de myélose aleucémique, une légère réaction myéloïde du sang

caractérisée par la présence de quelques myélocytes et globules rouges à noyau (1).

Il est cependant possible de voir survenir, au cours de l'évolution de la maladie, QUELQUES VARIATIONS HÉMATOLOGIQUES toujours atténuées qui viennent troubler, de façon définitive ou temporaire, la formule sanguine normale de la maladie. C'est ainsi que chez le malade de Dwijkoff une *anémie* assez considérable à 1.690.000 G. R. est notée, mais il s'agissait dans ce cas d'une myélose aiguë, à prédominance myéloblastique et l'on sait par analogie la fréquence de la déglobulisation rouge au cours des leucémies aiguës et des myéloses à tendance embryonnaire. Ce cas est d'ailleurs le seul de son espèce et dans les trois autres observations rapportées, la myélose était du type adulte et ne s'accompagnait pas d'anémie.

Mais celle-ci n'est pas le seul incident hématologique que l'on puisse voir survenir au cours de l'évolution : l'*agranulocytose* peut s'y rencontrer comme dans le cas de Grulee où une poussée temporaire de leucopénie avec neutropénie s'observa pour disparaître rapidement, la formule sanguine étant redevenue normale la veille de la mort.

Dans le cas I enfin on vit survenir quelque temps avant la mort un état *subleucémique à myéloblastes* avec leucocytose à 25.100 et 66,50 % de myéloblastes

(1) Une telle réaction myéloïde, discrète, mais suffisamment nette, existait dans le cas de *Smith* qui concerne une forme fruste de myélose ostéomalacique et que nous rapporterons plus loin, à la fin de cette thèse. On conçoit l'intérêt que présente cette myélémie ébauchée avec absence d'anémie pour le diagnostic de la myélose aleucémique ostéomalacique.

dans la formule. Nous avons montré plus haut les raisons qui nous faisaient admettre à propos de ce cas le caractère terminal d'une telle altération sanguine.

Ces incidents hématologiques ne sauraient défigurer le caractère aleucémique de la myélose ostéomalacique. En effet, ils sont *inconstants* et manquèrent dans l'observation II, qui durant toute son évolution s'accompagna d'une formule sanguine normale, à part une légère leucocytose.

Ils sont, de plus, souvent *atténués* et dans l'observation I la leucocytose resta modérée, n'atteignant pas le type leucémique vrai.

Ils sont souvent *temporaires*, comme dans le cas de Grulee et dans l'observation du Docteur Bouchut où la modification hématologique fut un épisode vraisemblablement terminal.

Ils sont cependant importants à connaître, pour expliquer certaines particularités évolutives de l'affection.

Il semble en effet que ces variations de la formule sanguine correspondent à une différenciation histologique spéciale de la myélose qui pourrait se polariser dans un sens plus embryonnaire, avec prédominance des myéloblastes, comme dans le cas de Dwijkoff et chez le malade du Docteur Bouchut.

De telles perturbations accidentelles dans la formule histologique de la myélose, accompagnées ou non d'une traduction hématologique expliquent sans doute l'évolution clinique particulièrement rapide de certains cas et la limitation des dégâts anatomiques. Ainsi dans l'observation I qui ne dura pas plus de

trois mois et qui fut rapidement clôturée par une subleucémie aiguë myéloblastique, les lésions n'atteignaient que le sternum et le rachis, respectant les côtes et les os longs ; la prédominance des myéloblastes dans la moelle osseuse y était manifeste, de même que dans l'observation de Dwijkoff qui ne dura que deux mois. Au contraire dans les cas de Grulee et de Meek, qui ne furent entravés par aucun bouleversement hématologique durable et dont l'évolution clinique fut relativement longue (10 mois et 2 ans), la moelle était en réaction myéloïde de type adulte et les lésions de myélose décalcifiante, plus étendues, atteignaient non seulement le rachis et le plastron sternocostal, mais aussi les os iliaques, le col du fémur (Grulee) et aussi la diaphyse de cet os (Meek).

EN CONCLUSION

Les cas que nous décrivons se présentent cliniquement et à l'autopsie sous l'aspect de la grande ostéomalacie et seul l'examen histologique permet de montrer qu'à la décalcification s'associe une hyperplasie myéloïde. La myélose ostéomalacique est donc avant tout une entité anatomo-clinique. Néanmoins est-il possible d'en faire le diagnostic clinique ?

Il est permis de la soupçonner devant tout syndrome ostéomalacique dont l'évolution est rapide, parfois même aiguë, qui s'accompagne d'un état hautement fébrile sans cause connue et survenant à n'importe quel âge, aussi bien chez l'homme que chez la

femme, en dehors de toute notion étiologique habituelle telle que carence, gravidité ou puerpéralité.

Il est impossible de l'affirmer si le sang est normal, mais l'examen hématologique pourra apporter de façon inconstante l'élément le plus important du diagnostic lorsqu'il révélera soit une réaction myéloïde légère du sang sans anémie notable, soit des variations hématologiques qui indiquent la nature hémato-poïétique de la maladie et permettent de supçonner que, sous le masque d'une ostéomalacie, évolue une myélose.

Nous croirions volontiers qu'à la myélose ostéomalacique conviendrait un *traitement* spécial : la *radiothérapie*, en effet, dirigée sur les os spongieux, pourrait à notre avis lutter efficacement contre le double processus pathologique de la maladie. On sait l'influence bienfaisante des rayons X dans la thérapeutique des leucémies et des myéloses et *Dahl* vient de montrer expérimentalement que l'irradiation des os favorise leur calcification et leur densification. Il y aurait là, croyons-nous, un intéressant moyen thérapeutique qui n'a pas encore été conseillé, mais mériterait d'être employé.

★★

Il nous reste maintenant à justifier la dénomination que MM. Bouchut, Levrat et Guichard ont accordée à l'entité décrite. Grulee, Apfelbach et Lemaster emploient le terme d'osséomyélodysplasie, qui a l'avantage de montrer l'intrication du double processus pathologique essentiel de la maladie, mais ce

terme ne tient pas compte de l'allure clinique de l'affection et, de plus, le mot de dysplasie évoque le processus dévié et anarchique du cancer, alors qu'il s'agit dans nos cas d'un processus hyperplasique simple et typique.

Nous aurions tendance à retenir le terme de myélose aleucémique décalcifiante ; celui-ci, comme nous le verrons dans les chapitres suivants, convient parfaitement du point de vue nosologique pur. Mais il a l'inconvénient de ne pas rappeler comment la maladie se présente au clinicien et de plus ce terme porte à restreindre le domaine de la myélose ostéomalacique dont l'existence de formes leucémiques peut être tout au moins soulevée.

Le terme de myélose ostéomalacique, par sa signification nosologique et anatomo-clinique, par sa compréhension large des formes leucémiques et aleucémiques, mérite donc d'être retenu.

TROISIÈME PARTIE

SIGNIFICATION NOSOLOGIQUE DE LA MYÉLOSE OSTÉOMALACIQUE

Les cas précédents, donts nous avons essayé de brosser à grands traits le tableau anatomo-clinique et hématologique, présentent un réel intérêt pour le clinicien appelé à les rencontrer.

Ils présentent de plus une importance capitale au point de vue de la nosologie. Leur signification exacte doit être discutée, de même que les rapports qu'ils présentent avec le double groupe des maladies osseuses et des affections hématopoïétiques avant que nous puissions justifier l'appellation qui leur a été donnée.

Leur intérêt enfin est grand en pathologie générale. Ils nous montrent en effet, comme nous l'avons dit, l'exemple d'une maladie spéciale du squelette, frappant celui-ci dans ses deux éléments constitutants : osseux et sanguiformateur.

De plus, l'étude de cette maladie conjuguée du tissu osseux et myéloïde rejoint la question des réactions

myéloïdes atténuées au cours des maladies osseuses et celle, plus intéressante à notre point de vue, du retentissement osseux dans les myéloses. C'est ainsi que dans ce chapitre seront tour à tour envisagés les rapports que nos observations présentent, d'une part avec les syndromes de décalcification osseuse et d'autre part avec les myéloses.

CHAPITRE PREMIER

MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET SYNDROMES DE DECALCIFICATION OSSEUSE

Comme nous l'avons déjà vu la myélose décalcifiante, du fait de son allure clinique et de la disparition de la substance osseuse, mérite d'entrer dans le groupe encore si vaste de la grande ostéomalacie.

Celle-ci, considérée autrefois comme une maladie autonome, possède une évolution, une allure clinique nettement tranchées. Mais en l'absence de base étiologique univoque, les travaux de ces dernières années ont tenté de démembrer l'ancienne maladie ostéomalacique et de faire de celle-ci un syndrome anatomo-clinique ressortissant à des causes différentes. C'est ainsi qu'à Lyon MM. Bonnamour et Badolle, dans un article de la « Revue de Médecine », en 1913, que Badolle, dans sa thèse, étudiant la « pathogénie du syndrome ostéomalacique », distinguent de nombreux facteurs susceptibles de le réaliser. L'introduction récente des ostéomalacies de famine, des vitamines, des maladies par carence et des syndromes

endocriniens, parathyroïdiens en particulier, est venu redonner à cette question un regain de faveur. Il nous semble personnellement qu'en plus de ces différents facteurs capables de réaliser le syndrome ostéomalacique, on doive ajouter la notion d'une hyperplasie myéloïde primitive de la moelle osseuse, génératrice de décalcification. Il s'agirait donc dans nos cas d'une myélose ostéomalacique.

Pour mener à bien cette étude il nous a semblé utile d'envisager rapidement les rapports que nos cas présentent avec l'ostéomalacie vraie ; nous pourrions ensuite discuter plus longuement de l'existence possible de formes de transition que nous aurions tendance à grouper sous le nom de formes myéloïdes de l'ostéomalacie.

1° MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET OSTEOMALACIE PURE

Nous nous sommes déjà suffisamment étendus sur la ressemblance anatomique et clinique de nos cas avec la grande ostéomalacie pour n'y point revenir.

Quelques différences cependant les en séparent, sur lesquelles nous avons déjà insisté : telles l'évolution particulièrement aiguë et l'absence de toute donnée étiologique précise. Enfin et surtout l'existence à l'autopsie d'une reviviscence hématopoïétique massive du tissu médullaire, se traduisant à l'œil nu par une moelle rouge sanguinolente et à l'examen microscopique par une augmentation de l'étendue du tissu myéloïde, distingue assez nos cas de ce qu'il est habi-

tuel d'observer dans la grande ostéomalacie où la section des os ne montre qu'une moelle jaune adipeuse et inactive à l'examen histologique.

Ces caractères différentiels ne sont cependant pas absolus et certains auteurs ont décrit une ébauche de réaction myéloïde de la moelle osseuse au cours de la grande ostéomalacie, ce qui permet de poser la question de l'existence possible de formes de transition entre l'ostéomalacie pure et la myélose ostéomalacique. Il s'agirait alors de formes myéloïdes de l'ostéomalacie.

2° MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET FORMES MYELOIDES DE LA GRANDE OSTEOMALACIE

Au cours de la grande ostéomalacie classique depuis déjà longtemps les anciens auteurs avaient remarqué que par endroits, à la section des os, il s'écoulait parfois une moelle rouge sanguinolente ; ils avaient catalogué ces cas sous le nom d' « ostéomalacia rubra », qu'ils opposaient ainsi à la moelle osseuse grasseuse de l' « ostéomalacia flava ».

C'est ainsi que PÉRON et MESLAY ont publié en 1894 dans la *Revue mensuelle des maladies de l'enfance* un cas d'ostéomalacie chez une fillette de 15 ans chez qui les os étaient réduits à une « mince lame entourant une « moelle rouge brune, friable, pleine de sang, comparable à du tissu splénique. L'histologie y montra des « cellules adipeuses abondantes semées au milieu de « très nombreuses cellules rondes, nettement colorées,

« à noyau très volumineux. Les myéloplaxes étaient rares et l'on notait quelques placards de cellules chargés de pigments sanguins. Le tout était parcouru par des capillaires très dilatés, gorgés de globules rouges et entourés de petits trousseaux fibreux. De place en place on pouvait observer quelques îlots d'hémorragie ».

De même, SPILLMANN et PERRIN, étudiant la moelle d'une ostéomalacique âgée de 77 ans, morte de broncho-pneumonie, indiquent que cette moelle a l'aspect d'une moelle d'adulte en réaction : « On distingue, disent-ils, nettement le système aréolaire, surtout dans la portion centrale, ainsi que les aréoles graisseuses. En certains endroits, au centre et à la périphérie on trouve des éléments cellulaires tassés ; il y a des travées cellulaires plus ou moins épaisses séparant les aréoles graisseuses. Les éléments cellulaires sont composés presque exclusivement de grands leucocytes mononucléés à protoplasma granuleux ; ce sont presque exclusivement des myélocytes neutrophiles. On y trouve aussi des mégacaryocytes. On est donc manifestement en présence d'une moelle en état réactionnel ».

BOULEY et HANOT, DEMANGE avaient remarqué également dans le tissu médullaire d'une malade qu'ils avaient observée, un très grand nombre de cellules embryonnaires.

De même BADOLLE dans sa thèse rapporte l'observation d'une ostéomalacique chez qui une reviviscence médullaire était évidente avec des « éléments groupés en amas dans lesquels on voyait quelques hématies nucléées, quelques mégacaryocytes, de rares polynucléaires, d'assez nombreux myélocytes, mais surtout la prédominance de lymphocytes ».

De plus, parmi les observations de la thèse de DUVAL, inspirée par le Professeur Paviot, en 1902, nous avons trouvé trois cas (obs. II, IV et IX) d'ostéomalacie classique, accompagnés cependant d'une légère réaction de la moelle hématopoïétique.

OBSERVATION II

Il s'agit d'un homme de 53 ans qui, depuis l'âge de 22 ans, a présenté à plusieurs reprises des douleurs lombaires et dans les cuisses, du gonflement articulaire au membre supérieur gauche et enfin, depuis six mois, des douleurs errantes surtout costales qui ont rendu la marche très difficile.

A son entrée à l'hôpital, le 27 avril 1901 (53 ans), il souffre de ses genoux. Il présente en outre une cyphose cervico-dorsale avec douleur à la pression sur les apophyses épineuses. La taille a passé depuis trois ans de 1 m. 60 à 1 m. 25.

Le 10 mai, un examen de sang montre 10.000 G. B. avec 34 grands lymphocytes, 4 intermédiaires non granuleux, 4 intermédiaires granuleux, 4 grands mononucléaires et 54 polynucléaires.

Un autre examen fait le 25 mai montre 8 petits, 2 moyens et 18 gros lymphocytes, 2 grands mononucléaires, 68 polynucléaires et 2 éosinophiles.

Le malade meurt le 7 juin.

A l'autopsie, les vertèbres, le sternum et les côtes se laissent couper facilement par le bistouri, présentent des parois très amincies et laissent échapper une moelle rouge épaisse dans laquelle l'examen histologique montra de rares vésicules graisseuses, des espaces bourrés de cellules rondes à noyau muriforme entouré d'une mince couche protoplasmique.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'une femme qui, à l'âge de 47 ans, présenta une faiblesse très marquée des membres supérieurs et inférieurs s'accompagnant de douleurs dans les membres et la colonne vertébrale.

Elle entre à l'hôpital 5 ans plus tard, en 1900. Elle ne peut se tenir sur ses jambes qui présentent une impotence plus marquée à gauche qu'à droite.

Au bout de 6 mois (10 mars 1901), les symptômes se sont aggravés, la malade présente en plus une cyphose cervico-dorsale avec disparition de l'ensellure lombaire; le menton touche la fourchette sternale et les mouvements de la tête sont très difficiles. La taille a très nettement diminué.

Les symptômes s'aggravent. La mort survient le 13 septembre 1903.

L'autopsie montra de nombreuses lésions osseuses au niveau des vertèbres, des côtes, du sternum, de l'humérus gauche, des épiphyses fémorales inférieures et de l'omoplate qui présentait une plicature. Tous ces os, très amincis, se laissaient couper facilement au bistouri et contenaient une moelle osseuse rouge, violacée, dans laquelle l'examen histologique montrait quelques mégacaryocytes et l'absence de myélocytes à granulations.

OBSERVATION IX

Un homme de 54 ans, qui avait toujours été bien portant, éprouva, en voulant soulever un seau d'eau, une vive douleur dans le dos et resta plié en deux pendant quelques heures, il ne put se redresser qu'à grand peine, et depuis les moindres mouvements imprimés à la colonne vertébrale provoquaient des douleurs intolérables.

La marche étant devenue totalement impossible, il entra à l'hôpital au bout d'un mois et demi. A ce moment, il présentait un bon état général, on ne notait pas de scoliose, mais la palpation réveillait une douleur très vive à la pression sur les deux dernières vertèbres dorsales ; aucun trouble moteur ou sensitif aux membres inférieurs, seule la douleur est responsable de l'impotence.

Une semaine après son entrée, le malade est pris d'un grand frisson avec température à 40° et meurt en deux jours de congestion pulmonaire.

A l'autopsie, on remarqua que les deux dernières vertèbres dorsales et les deux premières lombaires étaient friables, de même que le sternum et les côtes, à l'exception des deux premières et des fausses côtes. Ces os se laissaient facilement couper au bistouri et donnaient issue à une moelle osseuse rouge lie de vin. L'examen histologique montra beaucoup de myélocytes, peu de globules rouges et pas de myéloplaxes, les lamelles osseuses de la table externe n'étaient pas altérées.

Mais dans tous ces cas la réaction myéloïde, parcelaire et discrète, n'atteint jamais l'intensité, la diffusion et le caractère massif de celle de nos observations.

De plus il ne faut pas la confondre avec le phénomène normal que représente l'existence, dans les os spongieux, plats ou courts, d'un adulte jeune, d'une moelle osseuse normalement active et non hyperplasiée.

Enfin, à consulter les protocoles histologiques qui accompagnent la plupart des observations de grande ostéomalacie, une telle réaction myéloïde reste malgré tout l'exception en regard des très nombreux cas

où la moelle osseuse garde le type grasseyeux inactif. D'ailleurs ces observations ont été publiées à une époque assez reculée, et il ne serait pas impossible que certaines d'entre elles, ainsi que d'autres cas décrits autrefois sous le nom de formes aiguës, de formes graves de l'ostéomalacie, puissent être, à la lumière des faits que nous décrivons, envisagés de façon différente et incorporés à la myélose ostéomalacique. Il semble qu'autrefois le seul point de vue de l'ostéomalacie intéressait les auteurs alors qu'il conviendrait de regarder plus souvent les faits sous l'angle de la myélose. La tendance actuelle, qui est d'ailleurs de faire de l'ostéomalacie un syndrome anatomo-clinique ressortissant à des causes différentes, ne serait pas contraire à l'opinion que nous soutenons. Dans nos cas, la réaction hématopoïétique de la moelle osseuse atteint un degré considérable d'intensité, et à parcourir les coupes histologiques on peut se rendre compte qu'il y a là un fait dépassant le cadre normal, qu'il ne s'agit pas seulement d'une reviviscence hématopoïétique de la moelle, mais bien d'un processus d'*hyperplasie myéloïde* inhabituel.

Dans nos cas l'intensité de cette myélose occupe le même rang d'importance que le processus de décalcification. Toutes deux marchent de pair. Il semble donc que la réaction myéloïde ne puisse pas être considérée comme secondaire à la décalcification, elle est au contraire, à notre avis, sinon le fait primitif, du moins le fait primordial. D'autre part le syndrome de décalcification osseuse n'est qu'un mode réactionnel de l'os, banal par sa fréquence et la multiplicité

des facteurs qui peuvent le réaliser, alors que les processus primitifs de myélose massive et totale, comme ceux qui nous occupent ici, sont d'une très grande rareté.

Il semble donc que la myélose ostéomalacique doive être séparée de la grande ostéomalacie classique, pour être rattachée à la classe des syndromes ostéomalaciques et entrer, au point de vue nosologique, dans les maladies primitives du système myéloïde.

D'ailleurs l'éclosion au cours de la myélose ostéomalacique d'incidents hématologiques variables tels que poussée agranulocytaire (Grulee) ou leucémie à myéloblastes (obs. I), prouvent assez la nature hémato-poïétique de l'affection, car elle est un exemple de certaines différenciations partielles et transitoires que peut présenter une myélose au cours de son évolution.

Ainsi donc, derrière un syndrome généralisé de décalcification osseuse, simulant à s'y méprendre la grande ostéomalacie, évolue une maladie primitive de la moelle osseuse. Le terme que nous avons proposé de myélose ostéomalacique indique bien la véritable nature de cette affection qu'il nous faut classer maintenant dans le cadre nosologique encore si complexe des maladies du système hémato-poïétique.

CHAPITRE DEUXIEME

MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET MALADIES HEMATOPOIETIQUES

Les faits qui nous occupent nous paraissent donc devoir être envisagés comme se rapportant à une maladie primitive de la moelle osseuse. Il s'agit donc bien avant tout d'une myélose, secondairement ostéomalacique.

Il nous faudra donc envisager les rapports que la myélose ostéomalacique contracte avec les anémies et les myélomes osseux, affections dont elle doit être radicalement séparée. Bien au contraire ses relations avec la myélose aleucémique sont plus étroites, car, ainsi que nous le montrerons, la plupart des observations publiées de myélose ostéomalacique concernent en réalité des myéloses aleucémiques à forme décalcifiante.

Les relations enfin qui unissent la myélose ostéomalacique aux leucémies rejoignent la question de la signification générale des myéloses aleucémiques ; de plus elle ne permettra de discuter l'existence de formes leucémiques de la myélose décalcifiante, véritables leucémies ostéomalaciques.

1° MYÉLOSE OSTÉOMALACIQUE ET ANÉMIES

La myélose ostéomalacique doit être, à notre avis, entièrement séparée des anémies.

On sait en effet que la myélose aleucémique en général se sépare des anémies spléniques et des anémies myéloïdes par le fait que la déglobulisation rouge y est inconstante, toujours modérée et tardive quand elle apparaît, et que la réaction myéloïde du sang, quand elle existe, prend le pas sur l'anémie, par son intensité et sa précocité. Enfin la reviviscence myéloïde des organes hématopoïétiques, par son développement et sa généralisation, est le trait dominant.

Par tous ces caractères les myéloses aleucémiques en général et la myélose ostéomalacique en particulier s'éloignent des anémies pernicieuses plastiques ou aplastiques, des anémies spléniques, avec ou sans myélémie, dans lesquelles la déglobulisation rouge est le fait constant et dominant, la réaction myéloïde étant toujours discrète ou largement explicable par le taux élevé de l'anémie et dans lesquelles la moelle osseuse, le plus souvent jaune et graisseuse, ne montre en tous cas qu'une reviviscence myéloïde toujours discrète et parcellaire. Il est possible d'ailleurs que certains cas étiquetés « anémie splénique myéloïde », dans lesquels la myélémie semble primer l'anémie, soient à inscrire à l'actif des myéloses aleucémiques.

Les 4 observations que nous rapportons s'éloignent franchement des anémies : le sang du malade de l'observation I contenait encore la veille de la mort

4.500.000 hématies. Les observations de Meek et Grulee accusent de même les chiffres de 5.700.000 et 3.570.000. Seul le cas de DWIJKOFF fait exception à la règle, mais il concerne un cas de myélose aleucémique ostéomalacique à forme myéloblastique et l'on sait la fréquence de l'anémie dans les états de myélose aiguë. D'ailleurs l'anémie légère, que l'on rencontre dans certaines myéloses aleucémiques et dans quelques-uns des cas qui nous occupent ici, est à rapprocher, semble-t-il, de la déglobulisation que l'on observe au cours des leucémies et qui y est considérée par tous comme un fait secondaire.

★★

Il est cependant possible d'observer, dans certains cas, *l'association d'une grande ostéomalacie et d'une anémie pernicieuse de Biermer* à marche lentement progressive. De tels cas sont très rares, ainsi que nous avons pu nous en convaincre au cours de nos recherches bibliographiques. Monsieur le Docteur Bouchut a pu observer dans son service un cas de ce genre qui a d'ailleurs été publié de façon résumée par MM. Bouchut et R. Froment dans une étude critique de 45 cas d'anémie pernicieuse in « Journal de Médecine de Lyon ». Nous remercions Monsieur le Docteur Bouchut de nous avoir confié cette observation et de nous avoir autorisé à la reproduire *in extenso* dans notre thèse.

OBSERVATION

Résumé : Syndrome ostéomalacique fruste à marche lente (18 ans environ) survenant chez une femme au voisinage de la ménopause, accompagné d'une anémie chronique de Biermer, d'évolution progressive, compliquée d'œdèmes intercurrents, aboutissant à la mort avec des troubles gastriques terminaux pouvant simuler le néoplasme gastrique.

R... Louise, 63 ans, entre à l'hôpital le 27 décembre 1922 pour des douleurs rhumatismales.

La maladie actuelle a débuté il y a une dizaine d'années, c'est-à-dire peu après la ménopause, par des douleurs dorso-lombaires survenues à la suite d'une chute. Ces douleurs sont apparues par la suite au niveau des pieds, des genoux, des épaules et des poignets. Elles étaient surtout *vives l'hiver*, s'atténuant l'été.

Depuis 1920, la malade présente des troubles de la marche.

Au cours de l'hiver 1920-21 un jour elle fut prise brusquement de douleurs violentes en essayant de se lever de la chaise où elle était assise. Un médecin fit le diagnostic de sciatique double. Elle resta quatre mois à souffrir, puis tout rentra dans l'ordre pendant l'été. Cependant *les troubles de la marche s'accrochèrent encore l'hiver suivant* et ont progressé continuellement : depuis deux mois environ la malade est incapable de marcher sans appui.

Il y a une dizaine de jours, les douleurs lombaires eurent une recrudescence brusque et violente. En même temps s'installèrent des douleurs en ceinture assez persistantes, localisées sous les dernières côtes, des phénomènes douloureux au niveau du pied et surtout du gros orteil gauche qui devint un peu violacé, enfin quelques douleurs dans le poignet gauche.

Actuellement, la malade accuse encore de violentes douleurs dorso-lombaires qui augmentent dans les mouvements. Elle éprouve également des crampes et des fourmillements dans les membres, ainsi que des sensations de brûlures généralisées.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade pâle, non ictérique, très adipeuse.

Le cœur et les poumons sont normaux. Ni foie, ni rate, ni ganglions perceptibles.

La colonne vertébrale ne présente pas de courbure anormale, mais la pression sur les apophyses épineuses des neuvième et dixième vertèbres dorsales réveille une vive douleur, de même la pression sur les épaules. Les mouvements de flexion et d'extension de la colonne vertébrale sont douloureux, ceux de torsion à droite ou à gauche ne le sont pas. La malade peut se retourner dans son lit avec quelques douleurs. Elle n'accuse pas de diminution de sa taille. Les côtes ne sont pas dépressibles.

Les membres inférieurs ne présentent aucune déformation ni atrophie. On ne trouve aucun signe de sciatique. On réveille de vives douleurs par la flexion dorsale du pied gauche et par la palpation des premier et cinquième métatarsiens du même côté. La force des fléchisseurs est nettement diminuée. La station debout est possible sans appui (pas de Romberg), mais la marche est impossible sans l'aide de quelqu'un. La malade marche alors à petits pas, la jambe gauche ayant peine à la supporter. Les réflexes rotuliens existent mais sont diminués ; le réflexe achilléen gauche est aboli.

Le toucher vaginal réveille des douleurs à droite par la pression sur le bassin au niveau du cotyle, mais sans localisation précise.

La malade quitte l'hôpital le 1^{er} mars 1923. Pendant quelques années, les douleurs furent atténuées et elle put faire son ménage, en empruntant cependant l'appui des meubles pour marcher.

Mais depuis quelque temps, elle accuse une *perte de forces* et un *amaigrissement* progressifs, ainsi que des *troubles digestifs* consistant principalement en une anorexie généralisée et en vomissements. Il y a quelques mois, elle présenta un œdème généralisé remontant jusqu'au thorax. Elle revint à l'hôpital le 27 novembre 1930.

A ce moment, la malade est apyrétique et présente une *grande anémie* avec pâleur du visage et décoloration des muqueuses. Les lèvres et la langue sont sèches. La palpation de l'abdomen ne montre aucune hypertrophie du foie ni de la rate. Les urines contiennent un *léger disque d'albumine*, mais pas de sucre. Enfin restent à noter des *douleurs diffuses* sur les membres et le thorax qu'il faut rapporter semble-t-il à de l'ostéomalacie.

Le Docteur Bouchut dicte alors la note suivante : « Cette malade se présente en effet avec un syndrome anémique et des troubles digestifs qui évoquent l'idée d'un néoplasme gastrique à forme anémique. Cependant, si l'on veut relier les faits actuels aux états pathologiques antérieurs, il semble que l'on puisse penser plutôt à un syndrome d'anémie pernicieuse dont les premières manifestations auraient eu lieu en 1922 sous la forme de douleurs osseuses et articulaires qui semblent plutôt évoquer l'idée d'ostéomalacie débutante que de rhumatisme vrai. L'an passé elle aurait présenté en outre une phase de troubles psychiques à type de délire un peu confus et quelques mois plus tard de gros œdèmes qui auraient cessé rapidement à l'hôpital Saint-Joseph. Actuellement ce sont les troubles digestifs qui sont au premier plan et l'état anémique semble s'être aggravé, dans cette hypothèse on assisterait à une phase plus avancée du syndrome anémique ».

Un *examen du sang* pratiqué le 30 novembre montre 1.300.000 G. R. La formule leucocytaire est la suivante : Polynucléaires 53; éosinophiles 6; grands mononucléai-

res 22; lymphocytes 14; formes de transition 2; myélocytes 2.

Il est intéressant de signaler que ce même jour en posant le stéthoscope sur le thorax de la malade on fit une *fracture de côte*.

La malade s'éteint progressivement et meurt le 5 décembre 1930.

Voici le protocole d'autopsie dicté par le Docteur Bouchut : « A l'ouverture du thorax on est immédiatement frappé par le volume du *péricarde* qui paraît distendu par une grande quantité de liquide. A l'intérieur de celui-ci on trouve effectivement une assez grosse quantité de liquide citrin (1/2 litre environ). Le *péricarde* lui-même n'est pas épaissi. Le *cœur* (310 gr.) présente extérieurement une grosse surcharge graisseuse. Les orifices sont normaux, il n'y a pas de lésions valvulaires. Le *myocarde* paraît normal à la coupe. On ne trouve nulle part trace de néoplasme : *estomac*, *rectum*, *cæcum* et *intestin* sont parfaitement normaux. Le *foie* (1 kg 200) est normal. Les reins (droit: 110 gr.; gauche: 100 gr.) se décortiquent facilement : le rein gauche présente extérieurement une disposition presque embryonnaire avec lobes assez bien séparés. La *rate* (100 gr.) présente sur sa face externe, près du bord antérieur, de nombreuses granulations crétacées (prélèvement). Les *côtes* présentent des lésions certaines d'ostéomalacie : elles sont molles et friables, se brisent facilement à la main et montrent à la coupe l'existence d'une longue cavité médullaire, il n'y a presque plus d'os compact, seulement la mince couche périphérique (prélèvement). Il n'y a rien aux *poumons*. L'*aorte* et les *surrénales* sont normales ».

L'examen histologique pratiqué par M. le Docteur Levrat montra que les fragments de rate étaient normaux.

Cette observation est à séparer entièrement de la myélose ostéomalacique.

En effet dans ce cas l'ostéomalacie était survenue à la ménopause chez une femme de 53 ans. Le processus de décalcification y évolua de façon lentement progressive pendant 18 ans et les douleurs étaient plus accentuées l'hiver. Ces notions d'âge, de sexe et de marche spéciale de la maladie rappellent ce qu'on a coutume de voir dans la grande ostéomalacie classique.

De même l'anémie lentement progressive avec sa déglobulisation extrême à 1.000.000, avec sa formule muette d'anémie aplastique, ses signes digestifs simulant le néoplasme gastrique, rappellent bien le masque clinique de l'anémie pernicieuse essentielle ou maladie de Biermer et ne saurait être prise pour une déglobulisation secondaire au cours d'une myélose. Sans doute l'examen histologique de la moelle osseuse n'a pu être pratiqué, mais, à l'autopsie, la moelle osseuse costale n'était pas rouge vif, sanguinolente.

Nous pensons que dans ce cas il s'agit d'une coexistence de deux affections, d'une association morbide plus que d'un syndrome particulier, l'association de deux facteurs étiologiques pouvant être rendue responsable de ces deux syndromes anémique et ostéomalacique associés.

Une telle association a d'ailleurs été signalée au cours d'une maladie encore mal connue de l'enfance, s'apparentant aux maladies par carence : dans la *maladie cœliaque*, en effet, on peut observer en plus des troubles digestifs, une anémie sévère associée à

une ostéoporose diffuse se manifestant fréquemment par des fractures spontanées.

Quoi qu'il en soit nous croyons avoir suffisamment montré que, par ses caractères cliniques, hématologiques et évolutifs, la myélose ostéomalacique se sépare nettement des anémies.

Plus importants à considérer sont les rapports qu'elle contracte avec les myélomes osseux multiples. La distinction des deux processus est parfois des plus malaisées et ce point de notre étude, si important au point de vue nosologique, mérite d'être longuement discuté.

2° MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET MYELOMES OSSEUX MULTIPLES

Cette question des rapports de la myélose ostéomalacique avec les myélomes osseux multiples est des plus importantes du point de vue nosologique pur, car elle touche de près au problème de la véritable nature, néoplasique ou non, de la myélose ostéomalacique. Plusieurs caractères distinctifs sont à envisager.

a) *La décalcification* du squelette est habituellement regardée comme un attribut du néoplasme. Elle se rencontre en effet au cours des myélomes osseux multiples ou sarcomes hématopoïétiques de la moelle osseuse : pour Rustitsky, qui préconisa le premier le nom de myélomes multiples, ceux-ci se caractériseraient par une hyperplasie du tissu médullaire déve-

loppé en noyaux localisés. Sternberg soutient la même opinion. On rencontre cette même décalcification au cours des métastases cancéreuses des os. Elle s'accompagne quelquefois de douleurs osseuses, de fractures spontanées, de déformations vertébrales qui impriment aux myélomes et aux cancers secondaires une forme clinique dite ostéomalacique. Mais ce processus, à notre avis, ne saurait posséder de valeur absolue: la décalcification du squelette est un phénomène banal du fait de sa fréquence et des multiples causes traumatiques, inflammatoires, vasculaires, maladies par carence qui peuvent lui donner naissance. On ne l'a, il est vrai, jusqu'ici jamais signalée à un tel degré au cours des états de myélose, mais cela ne prouve nullement qu'on ne puisse jamais l'y rencontrer. Nous ne saurions donc souscrire complètement à l'opinion de Battaglia qui a consacré un article à l'étude des rapports du myélome et de la myélose aleucémique. « Très important, dit-il, pour la différenciation entre myélomes et myélose est le comportement du tissu osseux. Dans les myéloses on peut observer de la destruction de l'os (Askanazy, Banti). Mais il s'agit toujours de désordres limités (les cas d'ostéomalacie et d'ostéoporose graves avec reviviscence fonctionnelle du tissu myéloïde n'ont rien à faire ici). Dans les myélomes au contraire la destruction osseuse est un des points importants de la scène anatomique et clinique. » Nous croyons au contraire que dans nos cas, malgré une décalcification totale, l'hypothèse du myélome puisse être écartée, et cela pour les raisons suivantes :

b) *L'évolution nodulaire* caractérise d'autre part les sarcomes hématopoïétiques. Ceux-ci en effet donnent naissance à de multiples foyers distincts les uns des autres et éparpillés dans le squelette. Au niveau de ces nodules néoplasiques la destruction de l'os et l'apparition d'un tissu richement cellulaire sont nettement visibles, mais dans l'intervalle des foyers la moelle osseuse et le squelette sont respectés et gardent leurs caractères habituels. Il s'agit là d'un caractère macroscopique important très spécial au cancer.

Ce caractère, si important soit-il, n'est pas cependant absolu. Dans certains myélomes, en effet, les noyaux cancéreux peuvent tardivement se réunir et donner naissance, par cette confluence, à une *myéломatose diffuse* qui simule l'hyperplasie en masse de la myélose. Mais il est alors toujours possible de trouver, sur d'autres points du squelette, des foyers cancéreux isolés qui rectifient le diagnostic. Nous ne parlerons pas enfin des cas de myélomes dans lesquels le foyer nodulaire néoplasique est entouré comme dans le cas de Battaglia d'une moelle osseuse hyperactive de réaction.

Il va sans dire que dans certains cas de myélose l'hyperplasie myéloïde peut ne pas être totale et affecter une allure en bandes, en traînées, en nappes, mais là encore les nodules arrondis sont exceptionnels et le foyer de transformation est toujours plus ou moins étendu.

c) *Le type de la prolifération cellulaire* est enfin différent dans les myélomes et la myélose.

Les sarcomes hématopoïétiques se caractérisent en

effet par la pullulation d'une seule lignée cellulaire ainsi que par le caractère désordonné et anarchique de cette prolifération.

C'est ainsi que, suivant le nom de l'élément cellulaire qui a subi la transformation néoplasique, il s'agit d'un myélocytosarcome, d'un myéloblastosarcome, d'un plasmocytome ou d'une tumeur érythroblastique. En sorte que, malgré quelques différenciations partielles et la présence de quelques cellules atypiques, les myélomes multiples donnent naissance à une culture cellulaire homogène et pure dont tous les éléments sont rigoureusement identiques et dont le *monomorphisme* reste un caractère essentiel.

De plus le caractère néoplasique de ce tissu se traduit par des phénomènes d'anarchie cellulaire, par des monstruosité nucléaires et des karyokinèses atypiques.

A ces caractères s'opposent ceux de la myélose ostéomalacique.

Dans celle-ci la prolifération porte à la fois sur tous les composants normaux de la moelle osseuse qui gardent entre eux leurs proportions numériques réciproques. Il s'agit d'une hyperplasie myéloïde en masse, *globale*, dans laquelle les éléments adultes ou jeunes de la série rouge voisinent avec ceux des lignées blanche et mégacaryocytaire.

Dans les cas de myélose d'ailleurs les éléments néoformés ressemblent étrangement aux cellules normales de la moelle osseuse, ne présentent ni karyokinèses, ni mitoses atypiques ; parfaitement recon-

naissables, ils sont faciles à différencier. L'aspect est en somme celui d'une moelle osseuse normale en hyperplasie, d'une *myélose typique*.

Tels sont les principaux caractères qui nous permettent d'opposer les myéloses aux myélomes. Et ainsi l'hyperplasie diffuse, globale et typique de la myélose s'oppose au processus nodulaire, dévié et anarchique du myélome. La décalcification est généralisée et diffuse dans un cas, nodulaire dans l'autre. D'autres caractères, accessoires d'ailleurs, permettent de séparer nettement la myélose ostéomalacique des processus néoplasiques.

d) Les myélomes osseux débordent souvent la corticale de l'os et envahissent le tissu voisin, ils atteignent simultanément plusieurs pièces du squelette sans aucune prédilection. Ils peuvent enfin donner des métastases viscérales.

La myélose au contraire, mise à part la possibilité d'une infiltration myéloïde sous-périostée, ne dépasse jamais la frontière du périoste et ne donne pas de foyers nodulaires viscéraux ; enfin, ne représentant que la simple exagération d'un processus normal, elle se localise de préférence aux pièces du squelette encore pourvues chez l'homme adulte de moelle rouge destinée à la continuation de l'hématopoïèse normale, tels que les corps vertébraux et le sternum, constamment lésés dans les quatre observations, et accessoire-

ment les côtes, les os plats et les épiphyses des os longs. Elle respecte au contraire le crâne et les diaphyses.

★★

Ainsi donc aucun des caractères énoncés plus haut ne saurait être à lui seul absolument caractéristique et, là encore, comme cela se passe pour d'autres processus de l'organisme, ainsi que Monsieur le Professeur Favre l'a bien montré dans d'intéressants travaux, la frontière est mal tranchée entre les processus inflammatoires et le cancer, l'hyperplasie conditionnant souvent la dysplasie. C'est ainsi que notamment, pour ne citer qu'un exemple, nous ne saurions regarder la décalcification et les fractures spontanées comme un signe clinique indiscutable de malignité. Les faits rapportés ici prouvent que ces deux modifications peuvent survenir au cours des états de myélose aleucémique. Il se pourrait aussi qu'on puisse les rencontrer au cours des leucémies.

Mais par le groupement des principaux caractères que nous avons énoncés, par leur différence d'importance réciproque et leurs particularités évolutives, la myélose ostéomalacique, d'une part, et les myélomes osseux multiples de l'autre, se distinguent par leur physionomie bien spéciale due à une différence foncière de nature.

3° MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET MYELOSE ALEUCEMIQUE

Si dans le vaste cadre des maladies hématopoïétiques les cas envisagés ici ne sauraient être rapportés ni aux anémies, ni aux myélomes, les rapports qu'ils contractent avec un autre groupe encore mal étudié des affections du système myéloïde sont beaucoup plus importants à considérer.

Il n'y a pas lieu, dans cette thèse, de tracer une description détaillée des états dits de « myélose aleucémique », mais, en étudiant ceux-ci et en cherchant à fixer rapidement leurs principaux caractères généraux, nous pourrons nous rendre compte qu'ils revendiquent les quatre observations rapportées dans cette thèse et que, jusqu'à plus ample informé, la myélose ostéomalacique appartient au groupe des myéloses aleucémiques. Elle est donc, avant tout, une myélose aleucémique décalcifiante, indépendamment de l'existence possible, non encore démontrée, de formes leucémiques vraies.

On sait que sous le nom générique mais significatif de « myélose aleucémique » les anciens auteurs, tels que Banti, Noegeli et Hirschfeld, entendaient des états pathologiques qui se caractérisent par une reviviscence myéloïde totale des principaux organes hématopoïétiques évoluant sans déglobulisation marquée, ni leucocytose considérable, bref sans formule leucémique et sans anémie. Dans certains cas cependant il s'ébauche une légère note myéloïde dans la formule hématologique, très utile pour le diagnostic clinique.

Mais cette myélémie légère, polarisée dans le sens de la série rouge, de la série blanche ou des deux à la fois, très inconstante, souvent intermittente, n'est, il faut le reconnaître, que contingente et ne saurait entraîner la certitude.

Ainsi réduite à une hyperplasie myéloïde des organes hématopoïétiques avec état muet de la formule sanguine, la myélose aleucémique est d'un diagnostic difficile pour le clinicien ; seul l'examen histologique peut l'affirmer.

En se basant sur la *topographie* des lésions et les principaux organes atteints certains auteurs se sont plu à décrire différentes formes de la myélose aleucémique.

Telle la *forme splénique*, la plus anciennement connue, dont d'indiscutables exemples ont été rapportés par de nombreux auteurs et dans laquelle une splénomégalie isolée ou une hypertrophie hépatosplénique d'apparence primitive jointes à une formule sanguine sensiblement normale sont les faits les plus caractéristiques ; mais, là encore, le diagnostic en a été le plus souvent porté sur des rates prélevées chirurgicalement ; les autopsies sont le plus souvent limitées et incomplètes et il est impossible de dire si l'atteinte splénique est réellement isolée ou s'il s'agit d'une simple prédominance.

D'autres auteurs ont encore parlé d'une *forme ganglionnaire* de la myélose aleucémique, mais les observations en sont exceptionnelles. Le plus souvent c'est en raison d'une hypertrophie ganglionnaire associée

au gros foie et à la grosse rate que les auteurs ont individualisé cette forme en réalité discutable.

Restent enfin les *formes médullaires pures* caractérisées par une atteinte exclusive de la moelle des os avec intégrité clinique et anatomique du foie, de la rate et des ganglions. La réalité de ces faits, très mal étudiés jusqu'alors, semble prouvée, comme nous le verrons plus loin, par les quatre observations de cette thèse. Le diagnostic clinique de cette forme est, on le conçoit, extrêmement difficile, mais son existence dans le cadre des myéloses aleucémiques est à rapprocher dans le cadre des leucémies des formes médullaires pures de la leucémie myéloïde ou de la leucémie lymphatique dont le diagnostic est rendu très aisé par l'examen du sang.

Tels sont les grands caractères généraux de la myélose aleucémique.

★ ★

Si l'on compare à ce tableau les observations de cette thèse, on se convaincra rapidement que celles-ci, par leur hyperplasie myéloïde médullaire jointe à une formule sanguine sensiblement normale, par leur absence d'hypertrophie ganglionnaire et hépatosplénique, méritent selon toute évidence de rentrer dans le cadre de la myélose aleucémique et en particulier de ses formes médullaires pures, dont elles viennent prouver de façon indiscutable l'existence et la réalité.

Mais, envisagées à un autre point de vue, celui du processus ostéomalacique associé à la myélose, nos

observations ont permis à MM. Bouchut, Levrat et Guichard de décrire une nouvelle forme de myélose aleucémique : la « *myélose aleucémique ostéomalacique ou décalcifiante* », dont l'individualisation ne repose pas sur des caractères topographiques ou une distribution de lésions souvent douteuse, mais sur une tendance évolutive spéciale, jointe à une traduction clinique très particulière. Il se pourrait d'ailleurs que toutes les formes médullaires pures de la myélose aleucémique revêtissent le type ostéomalacique ; car l'existence de myéloses aleucémiques à forme médullaire et sans altération de la substance osseuse ne pourrait être soutenue que sur la foi de documents anatomo-cliniques encore aujourd'hui insuffisants. D'ailleurs l'individualisation de cette forme est, de plus, intéressante en ce sens que, comme nous le verrons plus loin, elle peut être comparée à une forme particulière de myélose aleucémique accompagnée d'un état de densité anormale de l'os du type de l'ostopétrose ou de l'ostéosclérose : véritable myélose aleucémique ossifiante. Celle-ci s'oppose à la myélose aleucémique décalcifiante ici décrite, par le fait qu'elle s'accompagne d'un retentissement osseux de sens contraire et qu'elle atteint toujours le foie, la rate et les ganglions, se montrant incapable de réaliser des formes médullaires pures.

★ ★

Reste à envisager la signification générale qu'il convient d'attribuer à ces myéloses aleucémiques et en particulier à leurs formes ostéomalaciques dans

le cadre général des myéloses. Le sens exact de ces états est en effet fort discuté. Banti les regarde comme un simple stade prémonitoire de la leucémie myélogène. D'autres les séparent radicalement de cette dernière affection. Certains parlent de préleucémie. Pour notre part nous ne sommes pas loin de les en rapprocher, considérant que ces deux états représentent deux évolutions différentes d'un même processus. En effet, par leur hyperplasie myéloïde massive, globale, généralisée, atteignant en bloc un des organes hématopoïétiques ou la totalité d'entre eux, par leur absence fréquente d'anémie ou par le caractère secondaire de celle-ci, par leur absence d'étiologie décelable et leur allure de maladie de système, les myéloses aleucémiques et leur forme ostéomalacique en particulier se rapprochent fort des états de leucémie myéloïde et permettent d'appliquer à ceux-ci le terme beaucoup plus compréhensif de « myéloses leucémiques ». L'allure si différente du tableau hématologique interdirait cependant de façon formelle d'identifier ces deux états, quoique l'existence de formes intermédiaires, véritables formes de transition, puisse être discutée, comme nous allons le voir.

En effet, MM. Roch et Mozer, M. Goia ont rapporté des cas de myélose aleucémique à forme splénique, qui, à une phase tardive de leur évolution, se sont accompagnés d'une leucocytose d'abondance moyenne avec réaction myélocytaire nette du sang ébauchant ainsi un type de transformation subleucémique. La même évolution a été signalée dans un cas de Villa et dans une observation du Professeur Favre concernant

tous les deux des myéloses aleucémiques mégacaryocytaires.

Parmi les quatre cas rapportés dans cette thèse nous en trouvons un qui n'a pas échappé à cette évolution. L'observation I concerne en effet un cas de myélose aleucémique décalcifiante brusquement terminé par l'installation d'un état de subleucémie aiguë myéloblastique.

Ainsi donc nous voyons que la myélose aleucémique peut, dans certains cas, se transformer en un état leucémique fruste dit subleucémique. Il est impossible de ne pas voir là un trait spécial qui prouve une fois de plus la nature hématopoïétique de la myélose aleucémique et sa proche parenté avec les leucémies.

Mais une telle transformation est relativement rare : les cinq cas signalés plus haut de Roch, Goïa, Villa, Favre, et l'observation I, sont les seuls que nous ayons pu retrouver. De plus cette transformation est toujours tardive, survenant après plusieurs années d'évolution, comme dans les cas de Villa, Goïa, Roch et Mozer. De même dans l'observation I de cette thèse cette transformation semble n'avoir été qu'un fait tardif et terminal. Enfin la transformation s'est toujours faite dans un sens subleucémique atténué, mais jamais vers une leucémie véritable. Il est donc difficile de voir dans les états de myélose aleucémique une préleucémie.

Et à propos de la myélose aleucémique ostéomalacique nous pourrions répéter ce que MM. Favre, Croizat et Guichard ont écrit récemment au sujet de la myélose aleucémique mégacaryocytaire : « Il s'agi-

« rait là d'un processus de myélose, à l'origine identique à celui de la leucémie myéloïde, mais arrêté et fixé dans son évolution au stade tissulaire, avant l'ère des bouleversements hématologiques. Ce serait en quelque sorte une leucémie à traduction sanguine indéfiniment retardée. »

Ainsi la signification de « *leucémie retardée* », que le Professeur Favre accorde aux myéloses aleucémiques, rend compte de la parenté certaine qui existe entre ces états et les leucémies, en même temps qu'elle indique bien la rareté, le caractère atténué et toujours tardif de leur transformation subleucémique.

Ainsi donc il nous est possible maintenant d'envisager les rapports de la myélose aleucémique en général et plus particulièrement de sa forme ostéomalacique avec les leucémies.

4° MYELOSE OSTEOMALACIQUE ET LEUCEMIES

Nous insisterons peu sur les différences qui séparent cliniquement les myéloses aleucémiques des leucémies vraies. Comme nous l'avons dit plus haut, qu'il s'agisse d'une myélose aleucémique à forme médullaire pure ou ostéomalacique, l'examen de la formule sanguine est toujours là pour trancher le diagnostic avec une suffisante certitude.

Nous avons parlé de même des relations de nature et du degré de parenté qui existaient entre la myélose aleucémique et les leucémies, en disant que toutes deux pouvaient être considérées comme deux

formes hématologiques différentes d'un même état de myélose.

Mais là, croyons-nous, n'est pas le véritable intérêt et il s'agit de savoir si l'on peut admettre l'existence d'une *forme leucémique de la myélose décalcifiante*, véritable « *leucémie ostéomalacique* », ou si au contraire la myélose ostéomalacique ne se recruterait pas exclusivement dans les myéloses aleucémiques.

Au cours de nos recherches bibliographiques, il nous a été impossible de retrouver aucune observation de leucémie myéloïde qui puisse être rapportée en toute certitude à la myélose ostéomalacique. Sans doute un tel travail de recherche est-il très difficile et rien ne nous empêche de penser que certaines leucémies accompagnées de douleurs osseuses particulièrement vives, de fractures spontanées, ne puissent être en réalité des « leucémies ostéomalaciques ». Il serait souhaitable de généraliser et multiplier les examens de sang au cours de tous les syndromes de décalcification osseuse et d'autre part de chercher à déceler, soit par la radiographie, soit par les examens macroscopiques ou microscopiques, la décalcification du squelette au cours des leucémies vraies.

Nous croyons néanmoins que l'existence d'une myélose ostéomalacique à forme leucémique serait possible quoiqu'elle ne soit pas démontrée. La myélose aleucémique à forme splénique possède son homologue dans la leucémie myéloïde ordinaire ; de même MM. Favre, Croizat et Guichard ont pu, à propos des observations de Barth et Köerner, poser la question de l'existence possible d'une forme leucémique ou

tout au moins subleucémique de la myélose mégacaryocytaire, véritable « leucémie à mégacaryocytes » ; de même, comme nous le verrons plus loin, les myéloses par ostéosclérose ou myéloses ossifiantes possèdent leurs formes leucémiques et aleucémiques. Ces considérations peuvent aussi être étendues au domaine des lymphadénoses, et l'on sait que plusieurs auteurs, parmi lesquels MM. Mollard et Favre les premiers, suivis plus tard de M. Aubertin, ont pu, en se basant sur la transformation de certaines lymphadénies aleucémiques en états leucémiques vrais ou en états lymphoblastiques, soutenir l'identité de nature des leucémies lymphoïdes et des lymphadénies aleucémiques. Il ne serait donc pas étonnant que la myélose aleucémique ostéomalacique possédât de même son homologue leucémique, mais il appartiendra à l'avenir de le prouver.

L'intérêt qui s'attache à cette question nous paraît réel. En effet, si cette existence était démontrée, elle agrandirait singulièrement le domaine de la myélose ostéomalacique qui ne devrait plus être considérée comme une symple myélose aleucémique mais qui pourrait revendiquer à son actif un certain nombre d'états leucémiques anormaux.

★ ★

Nous venons de parcourir au cours des pages précédentes un certain nombre de maladies hématopoïétiques et de voir que les cas qui font l'objet de cette thèse entrent dans le cadre des myéloses ; il nous

reste maintenant à tracer une vue synthétique d'ensemble de la myélose ostéomalacique et de dire un mot de l'important problème que son étude soulève au point de vue de la pathologie générale : en effet l'étude des *réactions osseuses dans les myéloses* semble avoir été jusqu'ici fort délaissée ; il nous semble que l'étude de la myélose décalcifiante peut jeter quelques lueurs sur elle.

CHAPITRE TROISIEME

LES REACTIONS OSSEUSES DANS LES MYELOSES

Il s'agit là d'un chapitre relativement encore peu étudié de la pathologie.

Mais les faits que nous venons de rapporter dans cette thèse permettent de l'envisager d'un point de vue très général.

En effet ils nous enseignent qu'au cours de certains états de myélose il est possible de rencontrer un syndrome de décalcification osseuse très accusé.

A l'inverse de ces cas la littérature nous offre un certain nombre d'observations dans lesquelles un état particulier de dureté et de densité du squelette co-existe avec une hyperplasie myéloïde des organes hématopoïétiques avec ou sans formule leucémique du sang. De tels cas ont été rapportés exclusivement à l'étranger sous le nom de « myélose par ostéosclérose ».

Il nous a semblé intéressant de comparer dans le dernier chapitre de ce travail la myélose ostéomalacique à cette myélose par ostéosclérose. La première

serait une myélose décalcifiante, la seconde une myélose ossifiante.

Une telle étude comparée n'avait jusqu'alors jamais été abordée. Nous pensons au contraire qu'elle mérite de l'être dans ce chapitre des réactions osseuses au cours des myéloses.

1° LES MYELOSES DECALCIFIANTES ET LEURS FORMES FRUSTES

Il n'y a pas lieu, dans ce chapitre, de tracer à nouveau une description générale de la myélose ostéomalacique ni de discuter, à côté des formes aleucémiques seules prouvées de ce syndrome, l'existence de formes leucémiques de la même affection. Nous nous contenterons de rappeler que dans les états de myélose ostéomalacique vraie, l'hyperplasie myéloïde et la décalcification marchent de pair avec le même développement et la même généralisation.

Mais il est possible qu'à côté de ces *myéloses ostéomalaciques vraies*, il existe certains états primitifs de myélose leucémique ou aleucémique dans lesquels la décalcification reste au second plan de la scène anatomique et clinique. L'ostéomalacie serait, dans ces cas-là, peu marquée, discrète et parcellaire. Il s'agirait en somme de *formes frustes de la myélose ostéomalacique*.

La réalité de ces formes frustes serait des plus difficiles à établir : elle nécessiterait des radiographies soigneuses et comparées ainsi qu'un examen macroscopique systématique de tout le squelette, dont la

réalisation pratique serait très malaisée. Nous pensons néanmoins que l'existence de ces formes peut être soupçonnée. Leur connaissance permettrait, semble-t-il, d'expliquer certains phénomènes cliniques anormaux rencontrés au cours des myéloses ou des leucémies : telles les *fractures spontanées* que d'aucuns, considèrent, lorsqu'elles surviennent au cours d'une leucémie, comme caractéristiques d'un myélosarcome ou d'un chlorome (P.-E. Weill), alors qu'il faudrait auparavant éliminer la possibilité d'un processus ostéomalacique surajouté à une myélose.

Ainsi les *douleurs spontanées et provoquées*, surtout fréquentes au rachis et aux épiphyses des os longs, qu'accusent certains malades atteints de leucémie ou de myélose aleucémique, sont ordinairement regardées comme la conséquence de l'hyperplasie myéloïde, mais leur véritable nature n'est pas expliquée et il nous semblerait pour le moins prématuré de soutenir qu'elles ne puissent pas être sous la dépendance d'un léger processus de décalcification osseuse.

Enfin certains ont décrit des formes de leucémie soit lymphatique, soit myéloïde, dans lesquelles une *séméiologie articulaire* faite de gonflement, de douleurs spontanées et provoquées au voisinage des jointures, jointe à une haute température, avait fait porter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Les auteurs ont trouvé dans ces cas un épaississement du périoste, une infiltration myéloïde ou lymphoïde sous-périostée qui pourraient évidemment expliquer les phénomènes douloureux. Mais plusieurs observa-

tions signalent en même temps un ramollissement de la corticale du squelette avec usure des lamelles osseuses, ainsi que des échancrures et érosions sous-périostées visibles à la radiographie.

Ne pourrait-on pas penser que tous ces signes cliniques anormaux : fractures spontanées, douleurs épiphysaires et rachidiennes, séméiologie articulaire, indiquent un processus d'ostéomalacie atténué, il est vrai, mais suffisamment net, qui serait surajouté à la myélose.

En faveur de cette manière de voir nous rappellerons que le malade de Grulee (obs. IV) présenta pendant plusieurs mois une température à 40° avec arthralgies et gonflement articulaire évoquant l'idée d'une maladie de Bouillaud et ayant fait prescrire du salicylate de soude. Une telle séméiologie articulaire nous semble pouvoir être mise sur le compte d'une ostéomalacie associée, à moins toutefois que l'agent causal éventuel de l'affection, infectieux ou toxique, ne puisse être capable d'entraîner directement, en même temps que le ramollissement de l'os et indépendamment de lui, cet état rhumatismal.

Bref le problème de l'existence de formes frustes de la myélose ostéomalacique nous paraît pouvoir être soulevé. Nous allons en citer comme exemple l'observation de SMITH (1933), dans laquelle la décalcification osseuse était loin d'atteindre l'intensité de celle des quatre observations de cette thèse et passait au second plan, derrière l'hyperplasie myéloïde.

OBSERVATION d'un enfant de 3 ans dont l'affection dura 13 mois et put être étudiée de près pendant 9 mois au cours de quatre séjours à l'hôpital.

PREMIER SÉJOUR: le malade entre à l'hôpital le 30 mars 1929 pour un gonflement douloureux des doigts et des chevilles.

Venu à terme, sans antécédents de syphilis ou de tuberculose, cet enfant a présenté des rhino-pharyngites fréquentes qui ont nécessité une amygdalectomie en septembre 1928. Il fut atteint, il y a quatre mois, de gonflement des deux chevilles rendant la marche impossible et s'accompagnant d'une élévation marquée de la température. Deux mois après il eut une atteinte identique au niveau des doigts.

A l'entrée, le malade présente une certaine pâleur des téguments et des muqueuses. Le cœur et les poumons sont normaux. *Le bord inférieur du foie est perçu à deux centimètres du rebord costal.* La rate est à peine perceptible. Il existe à droite des ganglions lymphatiques hypertrophiés au niveau de l'épitrochlée. Enfin les articulations phalango-phalanginiennes du médius et de l'index droit ainsi que la cheville droite présentent du gonflement, de la rougeur et une certaine sensibilité au toucher.

Pendant ce séjour qui dura un mois on put constater *l'augmentation progressive du volume du foie, de la rate et des ganglions* qui devinrent plus durs. Puis apparurent des pétéchies disséminées sur la partie supérieure du thorax, ainsi qu'une tache ecchymotique dans le dos. Par moments, le petit malade se plaignait de l'épaule et du coude droit, mais sans signes objectifs de gonflement local. La température ne dépassa jamais 38°8. De nombreux examens de sang furent pratiqués et montrèrent des formules oscillant entre les chiffres suivants :

G. R., de	4.100.000 à 3.900.000	
Hémoglobine, de	62 % à	44 %
G. B., de	18.200 à	5.150
Polynucléaires neutrophiles, de .	56 à	20
Eosinophiles, de	0 à	2
Basophiles, de.	0 à	2
Lymphocytes, de	34 à	72
Monocytes, de.	0 à	10
Myélocytes, de.	1 à	8
Plaquettes, de.	70.000 à	240.000

En raison de l'anémie, on fit à deux reprises une transfusion qui fut immédiatement suivie d'une amélioration de la formule sanguine, d'une diminution de l'inflammation articulaire ainsi que d'une diminution du volume de la rate.

Le malade quitta l'hôpital le 1^{er} mai.

DEUXIÈME SÉJOUR : une semaine après son départ de l'hôpital, l'enfant présenta au niveau du coude gauche puis du genou droit des symptômes tels qu'on le traita pour du rhumatisme articulaire aigu.

Il revint à nouveau le 27 mai avec un gonflement douloureux persistant du genou droit et de volumineux ganglions cervicaux. L'auscultation du cœur révéla un léger souffle systolique de la pointe. Le foie ne dépassait pas le rebord costal, mais l'on sentait *la rate à quatre travers de doigt en dessous de ce dernier*.

Par la suite, les phénomènes articulaires s'étendirent successivement aux articulations métacarpo-phalangiennes et phalango-phalanginiennes des deux mains, aux deux coudes, puis à la cheville et au genou gauches. *Le foie augmenta de volume et le pôle inférieur de la rate atteignit le niveau de l'ombilic*. De volumineux ganglions apparurent, principalement au cou. La température oscilla entre 37°2 et 39°5. Les formules sanguines présentèrent les variations suivantes :

G. R., de	4.050.000 à 3.290.000	
Hémoglobine, de	69 % à 49 %	
G. B., de	15.800 à 7.500	
Polynucléaires neutrophiles, de.	69 à 28	
Eosinophiles, de	3 à 0	
Lymphocytes, de	50 à 20	
Monocytes, de	7 à 1	
Myélocytes, de	15 à 3	
Plaquettes, de	210.000 à 170.000	

Hématies nucléées: moins de 1 %.

On administra de fortes doses de salicylate mais sans résultats. Ce n'est qu'après une transfusion qu'apparut une amélioration de l'état général.

Le 19 juillet on pratiqua l'ablation d'un ganglion inguinal droit pour biopsie. A la coupe il apparut uniformément gris rougeâtre et de consistance moyennement ferme. A l'examen microscopique les espaces normaux étaient comblés par des cellules à caractères myéloïdes présentant des noyaux vésiculeux avec nucléoles et un cytoplasma pâle éosinophile. Le stroma et les capillaires étaient infiltrés de ces cellules ; par endroits on voyait même une ébauche d'invasion de la capsule.

Le malade quitta l'hôpital le 27 juillet beaucoup amélioré, il n'avait plus ni température ni gonflement articulaire.

TROISIÈME SÉJOUR: l'enfant revint le 14 août avec des douleurs articulaires au niveau des mains, des orteils, des coudes, des chevilles et des genoux. Sa température était de 39°5. Pendant les deux semaines et demie qu'il est resté chez lui il aurait présenté plusieurs crises analogues ayant duré chacune de trois à quatre jours. Pendant tout le cours de ce séjour (jusqu'au 10 octobre) l'affection suivit la même évolution.

On pratiqua alors des *radiographies* qui révélèrent des *modifications notables dans les os*. On remarquait prin-

cipalement une atrophie et un amincissement de la corticale, un épaississement du périoste aux extrémités des os et une réaction médullaire avec apparition de stries grossières et irrégulières qui traduisaient la régénération osseuse dans les zones épuisées. Ces lésions s'observaient principalement au niveau des petits os de la main et des extrémités supérieures des deux tibias. L'extrémité inférieure de l'humérus gauche, fortement décalcifiée, présentait même un point d'érosion sur la face antérieure de l'épitrachée.

Plusieurs transfusions ainsi qu'une médication par le fer et les extraits hépatiques semblèrent agir sur les manifestations articulaires mais n'améliorèrent en rien la formule sanguine. Voici d'ailleurs les chiffres extrêmes obtenus au cours des diverses numérations globulaires:

G. R., de	4.200.000 à 3.100.000	
Hémoglobine, de	72 % à 40 %	
G. B., de	8.350 à 5.225	
Polynucléaires neutrophiles . . .	50 à 10	
Eosinophiles, de	2 à 0	
Lymphocytes, de	78 à 39	
Monocytes, de	5 à 0	
Myélocytes, de	10 à 1	
Plaquettes, de	180.000 à 320.000	
Hématies nucléées: moins de 1 %.		

Au moment de la sortie (10 octobre) les lésions articulaires avaient considérablement diminué et le malade était capable de marcher sans difficultés.

QUATRIÈME SÉJOUR: après une accalmie identique aux précédentes, le petit malade entra encore à l'hôpital le 30 octobre, mais cette fois-ci l'état général avait fortement décliné et ira en s'aggravant jusqu'au dernier jour. Les lésions articulaires avaient toujours le même carac-

tère, s'accompagnant d'une température oscillant entre 38°5 et 40°5, elles ne cédèrent à aucun traitement.

De plus, du côté gauche de la figure apparut une fluxion qui englobait les ganglions cervicaux et sous-maxillaires.

L'examen de la bouche rendu difficile par suite de cette fluxion montra de larges ulcérations mettant à nu le maxillaire inférieur au niveau des molaires. La recherche des fuso-spirilles de Vincent dans un prélèvement fait au niveau de ces ulcérations fut négative.

Les ganglions, le foie et la rate restèrent toujours aussi volumineux.

Enfin les modifications de la formule sanguine atteignirent leur maximum.

G. R., de	2.476.000 à 1.000.000	
Hémoglobine, de	30 % à	15 %
G. B., de	6.650 à	680
Polynucléaires neutrophiles, de.	38 à	5
Eosinophiles, de	1 à	0
Lymphocytes, de	86 à	16
Monocytes, de	4 à	0
Myélocytes, de	15 à	3
Plaquettes, de	180.000 à	25.000

Pendant la dernière semaine, la température prit le type septicémique; le malade eut fréquemment des selles sanglantes et des épistaxis.

Enfin la mort survint le 26 décembre.

Il faut signaler que plusieurs *examens de laboratoire* tels que la réaction de Mantoux à la tuberculine, la réaction de Bordet-Wassermann et des hémocultures pratiquées à chaque séjour se montrèrent toujours négatives.

L'AUTOPSIE montra:

Une certaine quantité de pus dans les deux oreilles.

Dans la cavité thoracique les *ganglions médiastinaux*

sont énormes et durs, le *thymus* de dimensions normales pèse 5 grammes.

Dans la cavité abdominale les *ganglions mésentériques* sont gros, durs et injectés, le *foie* (760 grs) montre à la coupe une infiltration graisseuse, la *rate* est grosse (396 grs) et présente une surface lisse avec des plages claires de consistance plus ferme que le reste de l'organe et semblant s'étendre en profondeur, la *muqueuse du côlon transverse* présente de minuscules pétéchies, de même les capsules des reins qui se détachent difficilement.

La *moelle osseuse* des côtes et des vertèbres est *pâle*.

Les EXAMENS HISTOLOGIQUES pratiqués au niveau de la rate, du foie, de la muqueuse de l'intestin grêle, des reins et des ganglions lymphatiques montrèrent au niveau de tous ces organes une infiltration par des îlots de cellules myéloïdes. Cette infiltration était poussée au maximum dans la moelle osseuse des corps vertébraux et des côtes.

Les éléments d'infiltration étaient représentés par des cellules rondes ou polygonales avec un noyau énorme d'apparence vésiculaire, à contours réniforme, elliptique ou irrégulier. Sa chromatine était disposée en une trame réticulée et dans ses interstices se trouvaient disséminées de nombreuses petites masses punctiformes, probablement des nucléoles. La membrane d'enveloppe du noyau était nette. Le cytoplasma était réduit et homogène, rarement granuleux, à faible réaction éosinophile. On ne pouvait dire nettement s'il s'agissait de *myéloblastes* ou de *myélocytes* embryonnaires.

L'auteur classe cette observation sous le titre de « leucémie myéloïde leucopénique ». En réalité nous croyons qu'en raison du caractère tardif de l'anémie et du nombre normal des globules blancs et malgré la

présence d'une myélocytose du sang qui n'excéda pas le chiffre de 15 %, il s'est agi d'une myélose aleucémique.

Cette observation représente un cas où la myélose était le fait prédominant, car l'ostéomalacie, autant que le protocole d'autopsie permet de s'en rendre compte, était très peu marquée et se manifestait peut-être cliniquement par un syndrome pseudo-rhumatismal accompagné de lésions radiographiques du squelette qui nous autorisent, croyons-nous, à rapporter ce cas à une forme fruste de myélose ostéomalacique.

Nous relaterons brièvement l'observation de KARELITZ (1927), qui concerne un cas de leucémie myéloïde accompagnée d'altérations et de douleurs osseuses.

CAS DE KARELITZ

Un garçon de 3 ans entre à l'hôpital pour des douleurs articulaires avec gonflement au niveau des mains, des pieds, des coudes et des jambes. Il est pâle, a de la fièvre et présente partout de volumineux ganglions. Une transfusion amène une rémission des douleurs et de la fièvre. Enfin plus tard les douleurs dans les doigts et les extrémités reparaissent: l'adénopathie devient plus marquée, le foie et la rate présentent une légère augmentation de volume. Des ecchymoses apparaissent au niveau de la peau, des paupières et des lèvres.

Les *examens de sang* firent porter le diagnostic de leucémie myéloïde. Le dernier que l'on pratiqua montra 33.000 G. B. avec: polynucléaires 2 %; petits lymphocytes 33 %; myélocytes 68 %.

Les *radiographies* montrèrent un soulèvement du pé-

rioste aux extrémités des os longs, avec, en plus, *une érosion de la corticale du radius gauche et du cubitus droit au niveau du soulèvement périoste.*

On ne put pratiquer l'autopsie.

Des faits semblables avec décalcification et douleurs articulaires ont été d'ailleurs observés dans certains cas de lymphadénose leucémique ou aleucémique.

CAS DE TAYLOR (1926)

Un enfant de 3 ans présente depuis plusieurs mois de la faiblesse et de la maladresse dans la marche, s'accompagnant d'œdème des membres, mais sans rougeur. On remarque en outre de volumineux ganglions sous-maxillaires et inguinaux ainsi qu'une grosse rate. Au bout d'un certain temps la fièvre fait son apparition ainsi que des ecchymoses. Les extrémités deviennent alors douloureuses à la pression.

Des *examens de sang* montrèrent les variations suivantes: G. R. entre 1.200.000 et 3.800.000; hémoglobine entre 20 % et 75 %; G. B. entre 1.900 et 147.000 avec prédominance des petits lymphocytes. On note quelques myélocytes, myéloblastes et lymphoblastes.

Des *radiographies* des os longs ainsi que des métacarpiens et des métatarsiens montrèrent un épaissement du périoste.

L'*autopsie* montra une infiltration lymphoïde de la rate et des ganglions. De même sous le périoste du tibia droit la moelle osseuse était entièrement remplacée par du tissu lymphoïde.

CAS DE HUNTER (1927)

Un enfant de quatre ans et demi entre à l'hôpital parce qu'il présente pour la seconde fois depuis trois mois du gonflement douloureux des chevilles et des genoux s'accompagnant d'une élévation de température. Il est pâle, présente partout de volumineux ganglions. Le volume du foie et de la rate n'est pas modifié. La mort survient 9 jours après l'entrée.

Un *examen du sang* pratiqué la veille de la mort montra: 550.000 G. R.; 12 % d'hémoglobine ; 2.200 G. B. avec: polynucléaires 9 %, éosino 1 %, lympho 84 %.

L'*autopsie* montra une infiltration à prédominance lymphocytaire du foie, de la rate, des reins, des ganglions et de la moelle osseuse.

Aucune radiographie ne fut pratiquée.

CAS DE SEWARD (1930)

Un homme de 31 ans entra à l'hôpital, atteint depuis 7 mois d'une affection caractérisée par de la faiblesse, de l'anorexie, du gonflement douloureux des deux hanches et des deux épaules ainsi qu'une augmentation de volume des ganglions du cou et de l'aîne.

Au cours de son séjour de deux semaines à l'hôpital les douleurs articulaires s'étendirent aux coudes, aux genoux, aux poignets ainsi qu'aux régions tarsiennes et métatarsiennes. L'examen révéla un gros foie et des adénopathies généralisées. Des transfusions n'amenèrent aucun soulagement. La température s'éleva jusqu'à 39° 1. Des *examens de sang* montrèrent un nombre de G. B. qui passa de 23.000 à 64.000 avec 2 % de polynéutros et 98 % de lymphos.

Aucune radiographie.

L'*autopsie* montra une infiltration lymphocytaire des ganglions, du foie, de la rate et du squelette.

Ces quelques exemples, tirés aussi bien des myéloses aleucémiques (Smith) ou leucémiques (Karelitz) que des lymphadénoses (Taylor, Hunter, Seward), nous démontrent l'existence d'une légère décalcification osseuse allant avec des manifestations articulaires au cours de certaines maladies du tissu hémato-poïétique.

On peut se demander, pour ces myéloses, s'il ne s'agirait pas là de formes frustes de myélose ostéomalacique.



Ainsi se présente la myélose décalcifiante dont nous avons, au début de cette thèse, rapporté les cas typiques et dont nous venons d'étudier dans ce chapitre les cas-limites, véritables formes frustes de l'affection.

Cette étude nous permet de comprendre les transitions qui existent entre les myéloses ostéomalaciques vraies à forme leucémique ou aleucémique, d'une part, et, d'un autre côté, certaines leucémies ou myéloses que l'on pourrait qualifier d'atypiques en raison de leur séméiologie anormale faite de fractures spontanées, de douleurs osseuses ou articulaires, mais auxquelles une ostéomalacie légère et parcellaire viendrait donner toute leur signification.

Il est à remarquer que la décalcification importante et généralisée, telle qu'on la rencontre dans les quatre premières observations de cette thèse, semble plutôt l'apanage des myéloses aleucémiques alors que les leucémies vraies n'entraînaient qu'une décalcification minime et parcellaire.

La myélose ostéomalacique vraie serait donc habituellement aleucémique, les leucémies donnant plutôt des myéloses ostéomalaciques frustes.

Mais la myélose décalcifiante et ses formes frustes sont de plus intéressantes à confronter avec la myélose ossifiante que nous allons maintenant envisager.

2° LA MYELOSE OSSIFIANTE

Sous ce nom nous groupons un certain nombre d'observations publiées surtout à l'étranger sous le titre de « myélose aleucémique par ostéosclérose » et dans lesquelles un état de dureté particulier et de densité anormale de la substance osseuse, visible à la radiographie, marche de pair avec une réduction du tissu médullaire hématopoïétique des os et s'accompagne au contraire d'une hyperplasie myéloïde considérable et totale de la rate, du foie et des ganglions.

Une étude d'ensemble de ces cas mériterait d'être entreprise ; elle ne peut l'être dans cette thèse dont elle dépasserait singulièrement les limites. Rappelons seulement les observations de HEÜCK, SCHWARZ et SCHMORL qui concernent des *formes leucémiques* et dont nous donnerons d'abord un bref résumé.

HEÜCK en 1879 signale cette association « d'ostéite et de leucémie » chez un homme de 24 ans qui présentait une grosse rate. Le chiffre des globules rouges était de 2.000.000, celui des globules blancs varia de 89.000 à 100.000. L'autopsie révéla que dans le fémur, le sternum et les côtes, les espaces médullaires avaient presque dis-

paru du fait de l'élargissement des travées osseuses et la moelle hématopoïétique y était des plus réduites, le périoste diaphysaire épais et sclérosé.

Pour l'auteur la maladie primitive siégerait dans la rate, le processus osseux serait secondaire.

Nous n'avons pas rapporté l'observation de JACKS pour qui l'association de périostites multiples, de grosse rate avec myélocytémie représente les symptômes cardinaux de la maladie, car il y avait dans son cas une anémie marquée.

SCHWARZ rapporte le cas d'une femme de 42 ans qui présentait une grosse rate (1.680 grs), dont le chiffre des globules rouges était de 4 millions, celui des globules blancs oscillant entre 25.000 et 40.000 avec 85 % de polynutros. Au niveau des os longs on notait une sclérose du tissu osseux de la diaphyse qui tendait à croître vers la cavité médullaire, une éburnation du tissu spongieux des épiphyses et un épaississement du périoste diaphysaire. Dans la moelle osseuse on remarquait la présence de foyers myéloïdes étouffés par l'envahissement osseux.

SCHMORL en 1904 signale un cas de leucémie avec passage à l'ostéosclérose. Les *vertèbres*, l'extrémité supérieure et la diaphyse du fémur, les côtes et le sternum présentaient un tissu osseux compact.

LEHNDORFF et ZACK observent les mêmes modifications osseuses chez un homme de 76 ans dont la formule sanguine était de 5.000.000 G. R., 47.000 G. B. avec 27 myélocytes % et qui présentait aussi une grosse rate. Nulle part on ne trouvait de moelle osseuse jaune ou leucémique. Elle était partout remplacée par du tissu fibreux.

A côté de ces cas qui concernent des exemples de myélose ossifiante leucémique, il nous faut signaler quelques cas de *formes aleucémiques* :

BAUMGARTEN (1899) signale un cas d'ostéosclérose dans une observation de « pseudo-leucémie myélogène ». L'auteur regarde la maladie des organes hématopoïétiques comme primitive et l'ostéosclérose comme secondaire.

Le même auteur ainsi que CLERMONT et SCHULTZ, NEUWERCK et MORITZ (1905) observèrent un cas d'anémie grave avec nombreux normo et mégalo blastes, 6.000 à 11.000 globules blancs avec 4 myélocytes pour cent : la rate pesait 2.020 grs. On notait une hyperplasie myéloïde dans les os, la rate et les ganglions.

ASKANAZY rapporte le cas d'un homme de 53 ans qui présentait un gros foie (4.250 grs), une grosse rate (1.905 grs), quelques ganglions hypertrophiés, une formule sanguine avec 2.863.000 G. R., 14.700 G. B. et 52 lymphocytes pour cent. L'ostéosclérose était très marquée au niveau du sternum et des côtes.

ASSMANN en 1904 rapporte un cas identique.

OESTERLIN enfin rapporte le cas d'un enfant de deux ans qui présentait des douleurs osseuses. Un examen de sang montra 2.000.000 G. R., 11.000 G. B. et quelques myéloblastes. Des radiographies révélèrent des modifications diffuses et importantes des os longs, confirmées par l'autopsie, sous la forme d'un épaississement du périoste et d'un élargissement des travées osseuses. La moelle osseuse se montra riche en myéloblastes, myélocytes et en éosinophiles. Enfin on remarqua au niveau de la rate une prolifération myéloïde sans normoblastes.

Telles sont les observations que nous avons pu retrouver de myélose ossifiante à forme leucémique ou aleucémique. Nous ne voulons pas tenter ici une étude d'ensemble de ces cas d'autant que certains d'entre eux sont à la frontière de l'ostéopétrose ou maladie des os marmoréens dont MM. Policard, Péhu et Dufourt viennent de rapporter le premier cas français et sur laquelle ils ont inspiré la thèse très documentée de leur élève Dupont. Dans cette maladie, en effet, l'ostéosclérose est identique à celle des observations précédentes, de même la diminution et la disparition de la moelle hématopoïétique des os, contrastant avec une hyperplasie myéloïde que certains regarderaient comme vicariante, de la rate, du foie et des ganglions. Mais ces cas d'ostéopétrose se caractérisent par une anémie toujours extrêmement marquée qui, jointe au gros volume de la rate, rappelle davantage l'anémie splénique que la myélose aleucémique. Aussi n'avons-nous retenu dans le cadre de la myélose aleucémique ossifiante que les observations où la déglobulisation rouge était absente ou relativement peu marquée.

Quoiqu'il en soit tous ces états de myélose avec ostéosclérose méritent d'être comparés à la myélose ostéomalacique ; car si elles diffèrent entre elles par le fait que l'une est une myélose décalcifiante et l'autre une *myélose ossifiante*, elles possèdent une signification générale commune. Il s'agit en effet de deux maladies frappant simultanément le tissu myéloïde et sa cuirasse squelettique, et dans le cadre des réactions osseuses au cours des myéloses, l'étude de ces deux formes se complète l'une l'autre.

3° MECANISME DE LA DECALCIFICATION DANS LES MYELOSES

Il nous reste à envisager le mécanisme intime de l'ostéomalacie qui, dans nos observations, accompagne l'hyperplasie myéloïde. A cette question en effet se rattache le problème de la signification générale de ces états.

En effet, *il est difficile de considérer la réaction hématopoïétique médullaire comme secondaire à la décalcification.* L'hyperplasie myéloïde de la moelle occupe en effet dans la myélose ostéomalacique le même rang d'importance que le processus de décalcification. Celui-ci n'est d'ailleurs qu'un mode réactionnel du squelette, banal par sa fréquence, alors que les processus primitifs de myélose massive et totale comme ceux que nous étudions ici sont d'une très grande rareté.

A l'opposé, *nous ne croyons pas que la myélose à elle seule puisse entraîner secondairement la lésion de l'os,* comme le soutient Grulee. En effet, l'absence habituelle de décalcification étendue au cours des leucémies montre que l'ostéomalacie n'est pas secondaire à la myélose, mais que pour sa production un facteur surajouté est nécessaire.

Dans les observations rapportées de myélose ostéomalacique, la rareté des myéloplaxes est signalée. Par contre, l'intense congestion vasculaire est expressément notée dans tous les cas et constitue, avec l'hyperplasie myéloïde et la disparition de l'os un caractère histologique principal. Cette vaso-dilatation peut

bien entraîner la décalcification par un processus d'ostéolyse directe sur lequel MM. Leriche et Policard insistent depuis longtemps. *Et dans la myélose ostéomalacique tout semble se passer comme si le même agent causal éventuel entraînait à la fois la myélose et la vaso-dilatation génératrice de décalcification.*

Envisagée dans ce sens, la myélose décalcifiante représente bien une « ostéopathie myélogène », pour employer le terme qu'appliquait Léon Bernard à l'ostéomalacie vraie. Mais, alors que celle-ci est une affection où l'activité de la moelle osseuse est seule en jeu et se polarise dans le sens de la seule décalcification, tout se passe comme si l'agent pathogène encore inconnu des cas qui nous occupent frappait à la fois la moelle osseuse et la moelle hématopoïétique, donnant ainsi naissance, par cette double affinité conjointe, à la myélose ostéomalacique.

EN CONCLUSION

La myélose ostéomalacique représente une véritable entité anatomo-clinique et le nom choisi pour la désigner a l'avantage de rappeler sa véritable nature et le masque clinique qu'elle emprunte.

Au point de vue nosologique pur, il s'agit d'une myélose décalcifiante, appartenant le plus souvent aux myéloses aleucémiques, mais revendiquant peut-être certaines leucémies à séméiologie anormale.

La myélose ostéomalacique forme un trait d'union entre deux maladies opposées du squelette : ostéoma-

lacie vraie d'une part et myélose de l'autre. Elle est d'ailleurs réunie à l'une et à l'autre par des formes de transition que nous avons groupées sous le nom de formes myéloïdes de l'ostéomalacie et de myéloses ostéomalaciques frustes. Toute cette succession de formes intermédiaires nous montre les relations certaines qui existent entre la moelle osseuse et la moelle hématopoïétique, ainsi que les interréactions pathologiques de ces deux tissus.

CONCLUSIONS

Certains cas de myélose s'accompagnent d'un syndrome clinique d'ostéomalacie, caractérisé surtout par des douleurs osseuses spontanées, et dû à une décalcification diffuse du squelette. *Nous proposons le terme de myélose ostéomalacique pour désigner ces faits.*

Dans la plupart des cas, il s'agit de myélose aleucémique, sans réaction sanguine ou du moins à manifestations sanguines minimales et tardives. De tels faits méritent le nom de *myélose aleucémique décalcifiante*.

Dans d'autres myéloses, en particulier au cours des leucémies, on peut observer une décalcification discrète et localisée, à symptomatologie clinique atténuée. Ces faits peuvent être rapprochés de la myélose ostéomalacique et en être considérés comme des formes frustes.

La myélose ostéomalacique, véritable myélose décalcifiante, doit être opposée à la myélose ossifiante. Dans l'un et l'autre cas, il existe une atteinte simul-

tanée de la moelle osseuse et de son enveloppe squelettique et au point de vue de la pathologie générale l'étude de ces deux formes ouvre le chapitre de la question des réactions osseuses au cours des myélomes.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	FAVRE.
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 21 Novembre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ASSMANN. — « Beiträge zur osteosklerotischen Anämie ». *Beiträge zur Path. Anat.*, 1907, XLI, p. 561-595.
- BADOLLE (A.). — « Le syndrome ostéomalacique ». *Thèse*, Lyon, 1913.
- BATTAGLIA. — « Beiträge zur Kenntniss der Systemen Krankheiten des Knochenmarks » (Myelom und aleukamische Myelose). *Virchows Archiv.*, 1928, t. 267, p. 106-125.
- BAUMGARTEN. — « Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose ». *Arch. a-d-Path.-Anat.-Hist.-zur Tübingen*, 1899, t. II, p. 3.
- BERNARD (L.). — « Nature de l'Ostéomalacie. Ostéopathie Myélogène ». *Revue de Médecine*, 1910, p. 345.
- BONNAMOUR (S.) et BADOLLE (A.). — « Le syndrome ostéomalacique; ses différentes causes ». *Revue de Médecine*, 1914, p. 889.
- BOUCHUT (L.), LEVRAT (M.) et GUICHARD (A.). — « Myélose diffuse des os avec ramollissement osseux et subleucémie terminale : la Myélose ostéomalacique ». *Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, janvier 1934; *Lyon Médical*, février 1934.
- « Myélose aleucémique décalcifiante : la Myélose ostéomalacique ». *Le Sang*, 1934, octobre, n° 7.
- DUMONT. — « La Myélose aleucémique mégacaryocytaire ». *Thèse*, Lyon, 1933-34.

- DUBONT. — « L'Ostéopétrose ou Maladie des os marmariens ». *Thèse*, Lyon, 1930-31.
- DUYAL (Ch.). — « Contribution à l'étude du diagnostic et de l'étiologie de l'Ostéomalacie ». *Thèse*, Lyon, 1902.
- DWIRKOFF. — « Ein Fall einer eigenartigen System-affektion des Knochenmarks von Myeloms », Typus mit 2 Abbildungen im text. *Folia haematologica*, 1931, t. 40, p. 59 à 66.
- FAYRE (M.), CHOUZAT (P.) et GUICHARD (A.). — « Syndrome hépatosplénique avec réticulomycélase aleucémique mégacaryocytaire ». *Communication au XXII^e Congrès de Médecine*, 11 oct. 1932.
- « La Myélase aleucémique mégacaryocytaire. Contribution à l'étude des splénomégales et des syndromes hépato-spléniques ». *Journal de Médecine de Lyon*, 1933, t. XIV, p. 753.
- « La Myélase aleucémique mégacaryocytaire. Contribution à l'étude du syndrome hépatosplénique ». *Annales de Médecine*, janvier 1934, n° 1.
- GOLA. — « Un cas de myélase aleucémique aboutissant à la myélase leucémique ». *Archives des maladies du cœur*, 1926, p. 167.
- GRULEE (C.), APFELRACH (C.) et LEMASTER (R.). — « A unusual disease of the bone marrow (ossomyelodysplasie) ». *The Journal of the American Medical Association*, t. C, n° 3, 21 janvier 1933, p. 162-167.
- HEBCK. — « Zwei Fall von Leukämie mit eigentümlichen ». *Blut. rev. Knochenmarks befund*.
- HUNTER (W.-K.). — « Leukemia in childhood with notes of 22 cases ». *Tr. Roy. Med. Chir. Soc. Glasgow*, 1927 (22: 51).
- KARELITZ (S.). — « Unusual forms of Periosteal elevation ». *Am. J. Dis. Child.*, mars 1927 (33: 394).
- MEEK. — « A case of Osteomalacia ». *The Lancet*, 1908, II, p. 145.

- MESLAY. — « Contribution à l'étude anatomo-clinique de l'ostéomalacie ». *Thèse*, Paris, 1896.
- NEUMANN. — « Uber Leukamische knochen affectionen ». *Berlin Klin. Wochenschr.*, 1880, XVII, p. 281-284.
- NEUVERCK et MORITZ. — « Atypische Leukamie unt ostéosklerose ». *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1905, 84, p. 558.
- OESTERLIN. — « Ein fall kombinierten knochen bluterkrankungen ». *Wirchows Archiv*, 1923, t. 247, p. 589.
- PÉHU (M.), POLICARD (A.) et DUFOURT (A.). — « Sur un cas d'ostéopétrose généralisée (os marmoréens) chez un enfant de 6 ans ». *Soc. Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 7 mai 1928; *Lyon Médical*, 1929.
- SCHMORL. — « Leukamie mit ausgang in osteosklerosis ». *Munchen Med. Wochenschr.*, 1913, t. XXXIX, p. 59-63.
- SEWARD (B.-P.). — « Lymphatic leukemia with severs pains in the joints ». *Med. J. and Rec.*, 7 mai 1930 (131: 444).
- SMITH (C.-H.). — « Leucopenic myeloid leukemia associated with arthritis ». *Am. J. of Diseases of children*, janvier 1933.
- SPILLMANN et BENECK. — « Ostéomalacie ». *Roger, Vidal et Teissier*, « *Nouveau Traité de Médecine* », t. XXII, p. 339.
- TAYLOR (H.-K.). — « Periosteal changes in a case of lymphatic leukemia ». *Radiology*, 1926 (6: 523).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE. — Les observations	17
DEUXIÈME PARTIE. — Description générale de la Myélose Ostéomalacique	43
TROISIÈME PARTIE. — Signification nosologique de la Myélose Ostéomalacique	55
<i>Chapitre premier.</i> — Myélose Ostéomalacique et syndromes de décalcification osseuse	57
1° Myélose Ostéomalacique et Ostéomalacie pure	58
2° Myélose Ostéomalacique et formes myéloï- des de la grande ostéomalacie	59
<i>Chapitre II.</i> — Myélose Ostéomalacique et mala- dies hématopoïétiques	67
1° Myélose Ostéomalacique et Anémies	68
2° Myélose Ostéomalacique et Myélomes os- seux multiples	75
3° Myélose Ostéomalacique et Myéloses aleu- cémiques	81
4° Myélose Ostéomalacique et Leucémies	87

<i>Chapitre III. — Les réactions osseuses dans les</i>	
Myéloses	91
1° Les Myéloses décalcifiantes et leurs formes	
frustes	92
2° La Myélose ossifiante	105
3° Mécanisme de la décalcification dans les	
Myéloses	109
CONCLUSIONS	113
BIBLIOGRAPHIE	115

